

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents
 United States Patent and Trademark
 Office
 Box PCT
 Washington, D.C.20231
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 11 août 2000 (11.08.00)	
Demande internationale n° PCT/FR99/02897	Référence du dossier du déposant ou du mandataire WOB 98 NFK
Date du dépôt international (jour/mois/année) 24 novembre 1999 (24.11.99)	Date de priorité (jour/mois/année) 25 novembre 1998 (25.11.98)
Déposant HIRSCH, François etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

20 juin 2000 (20.06.00)

dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection a été faite

n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

BEST AVAILABLE COPY

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Alejandro HENNING no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--	---

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire WOB 98 NFK	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 99/02897	Date du dépôt international/jour/mois/année) 24/11/1999	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 25/11/1998
Déposant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE et al		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feilles.

Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. **Base du rapport**

a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abréviation,

le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abréviation est la Figure n°

suggérée par le déposant.

parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

Aucune des figures n'est à publier.

Translation
09/85679b

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

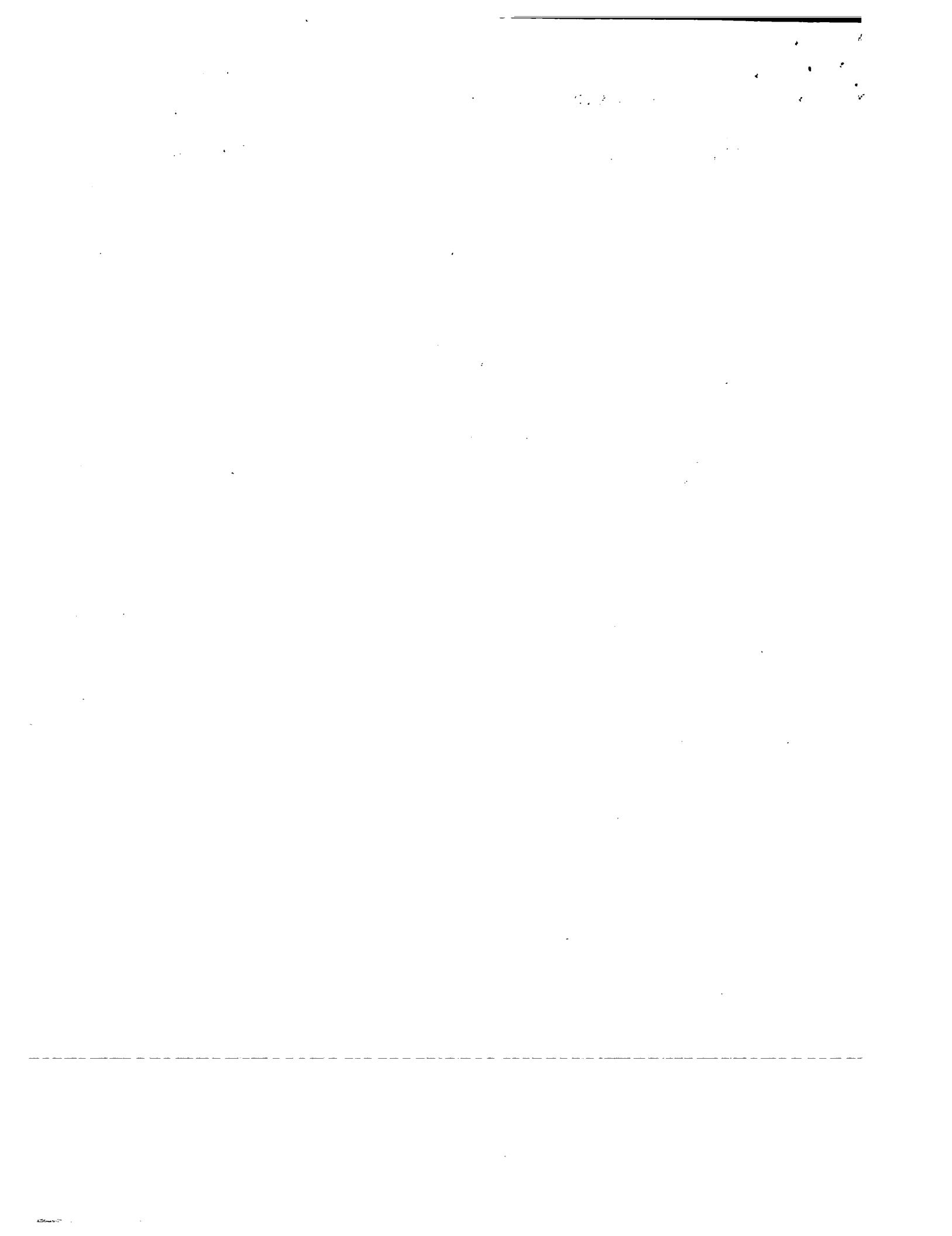
RECEIVED
SEP 04 2002
REPORT CENTER 1600/2900

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference WOB 98 NFK	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR99/02897	International filing date (day/month/year) 24 November 1999 (24.11.99)	Priority date (day/month/year) 25 November 1998 (25.11.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 38/27		
Applicant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>8</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 20 June 2000 (20.06.00)	Date of completion of this report 29 March 2001 (29.03.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

 the international application as originally filed the description:

pages 1-13, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the claims:

pages 1-12, as originally filed

pages _____, as amended (together with any statement under Article 19)

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the drawings:

pages 1/6-6/6, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the sequence listing part of the description:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

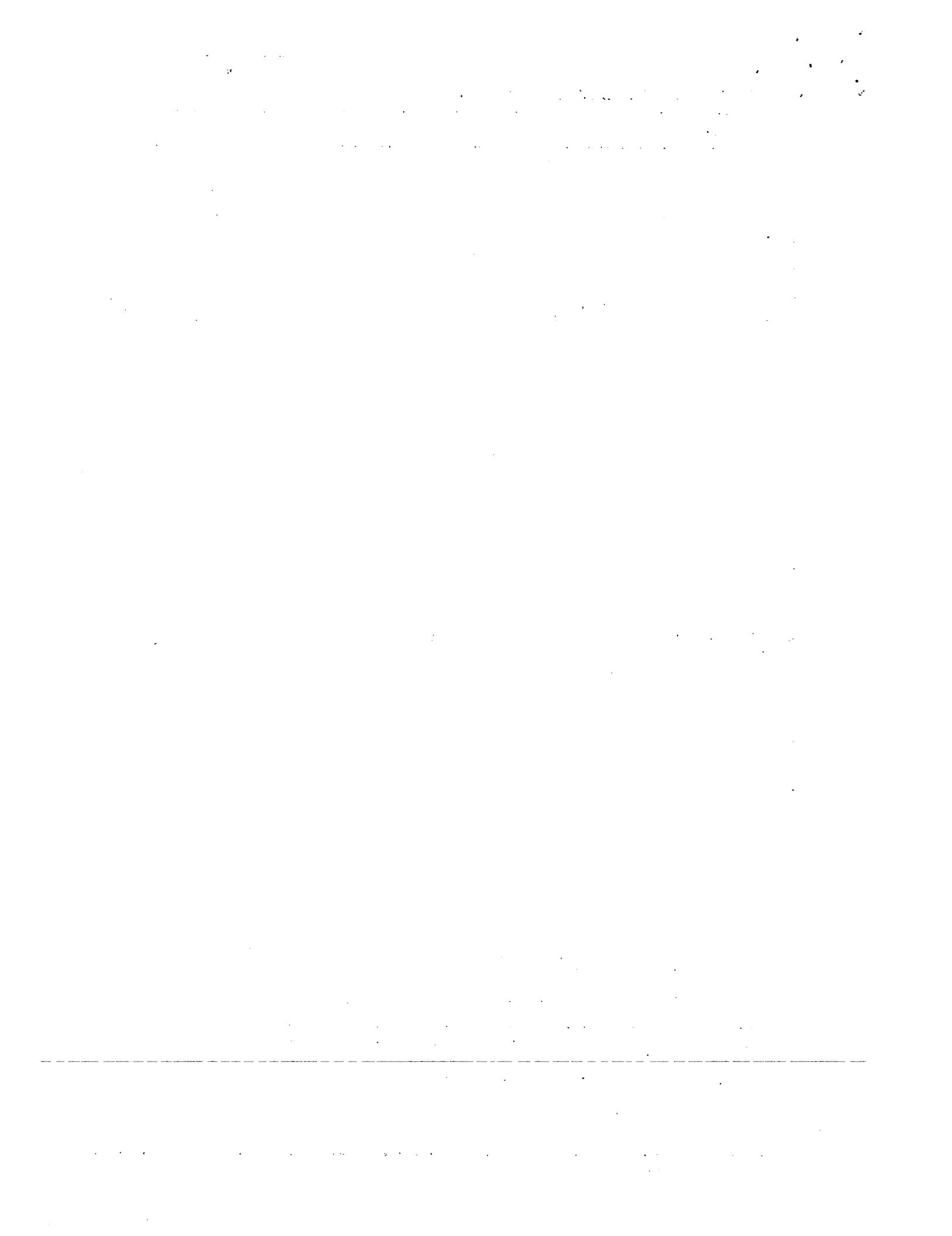
 the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)). the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

 contained in the international application in written form. filed together with the international application in computer readable form. furnished subsequently to this Authority in written form. furnished subsequently to this Authority in computer readable form. The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished. The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4. The amendments have resulted in the cancellation of: the description, pages _____ the claims, Nos. _____ the drawings, sheets/fig _____5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/02897

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

the entire international application.

claims Nos. 1.12 (part)

because:

the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

See supplemental sheet

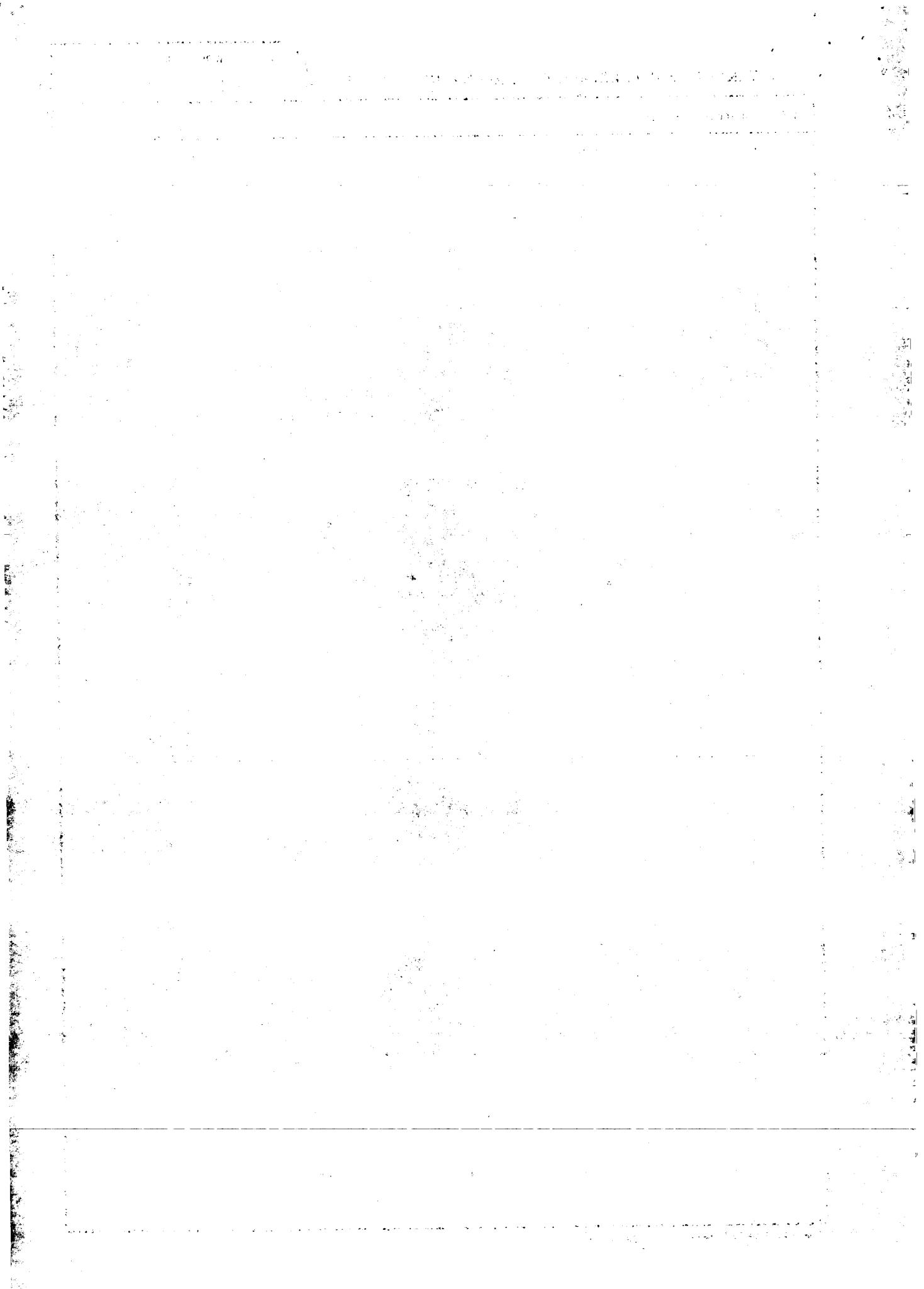
the claims, or said claims Nos. 1 (part) are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

no international search report has been established for said claims Nos. _____

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

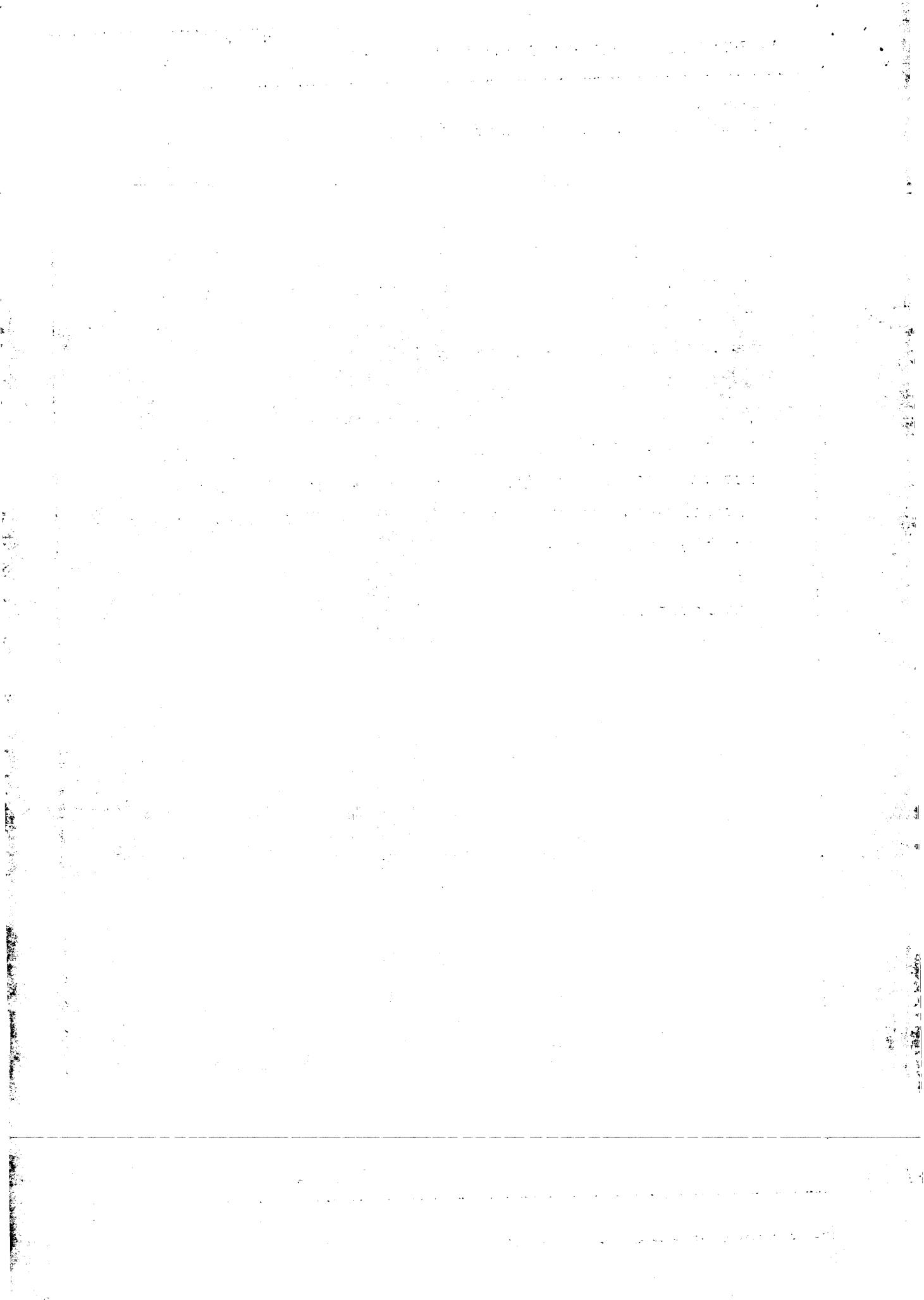
PCT/FR99/02897

VI. Certain documents cited**1. Certain published documents (Rule 70.10)**

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO9906040	11 February 1999 (11.02.1999)	04 August 1998 (04.08.1998)	04 August 1997 (04.08.1997)

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day month year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day month year)



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 99/02897

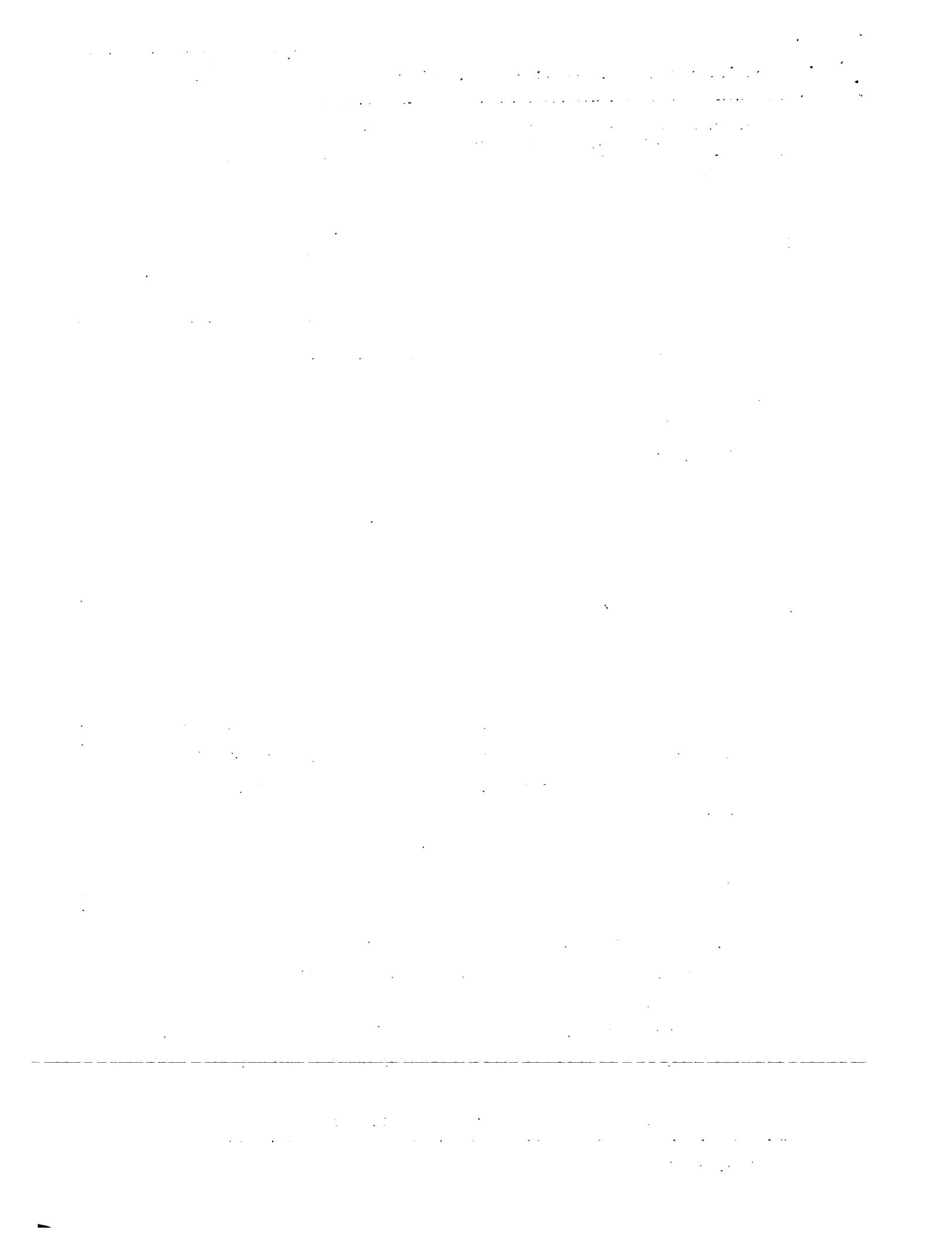
Supplemental Box III

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of:

Claim 1 is only partially supported by the description. Consequently, an opinion shall not be established with regard to the novelty and inventiveness of the subject matter of this claim, except for the part of the claim supported by the description (PCT Article 34(4)(a)(ii)), i.e., the part including the limitations of Claim 2.

Claim 12 is not clear. Consequently, an opinion shall not be established with regard to the novelty and the inventiveness of the subject matter of this claim, except for the part of the claim that is clear (PCT Article 33(4)(a)(ii), i.e., the part excluding the term "dauxorubicin".



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 99/02897

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	4-5, 10-11	YES
	Claims	1-3, 6-9, 12	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	4-5, 10-11	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: HAEFFNER A ET AL., JOURNAL OF IMMUNOLOGY, (1997 FEB 1) 158(3) 1310-4.

D2: WANG C Y ET AL., SCIENCE, (1996 NOV 1) 274 (5288) 784-7.

Novelty (PCT Article 33(2))

Document D2 (see Figure 3, page 768, right-hand column, second paragraph) describes the use of I κ B α , an NF- κ B inhibitor, associated with daunorubicin (an anthracycline) for treating cancerous fibrosarcoma cells. This document also shows that I κ B α raises the cytotoxicity of daunorubicin with respect to studied cancerous cells.

Claims 1-7 concern the use of NF- κ B activation inhibitor compounds in the preparation of drugs combined with one or more cytotoxic molecules (including anthracyclines), for treating malignant blood diseases and solid tumours, and preventing and/or treating resistance to cytotoxic molecules.

To the extent that a fibrosarcoma is considered to be a



solid tumour, **Claims 1-2, 6-7** do not differ from the prior art and are not novel. To the extent that I κ B α could specifically bind to class-I cytokine transmembrane receptors in body cells, **Claim 3** also lacks novelty. The subject matter of claims 4-5 is limited to the use of human growth hormone (hGH) or human erythropoietin, and is not anticipated by D2. Hence, **Claims 4-5** are novel.

Claims 8-12 concern pharmaceutical compositions comprising an NF- κ B inhibitor and a cytotoxic molecule capable of activating NF- κ B. Such compositions are described in D2, specifically the combination of I κ B α with an anthracycline. Consequently, **Claims 8-9 and 12** are not novel.

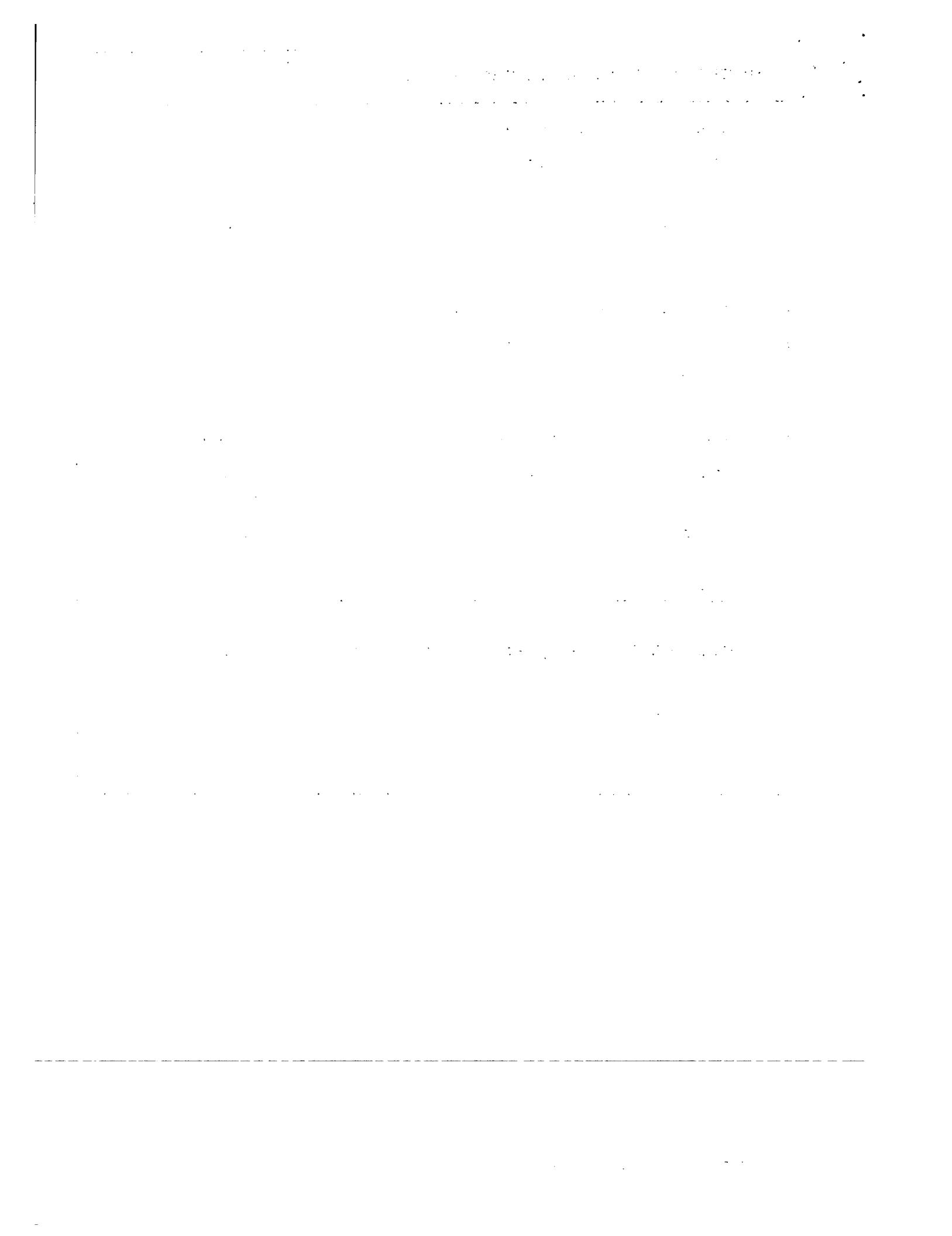
The prior art does not describe pharmaceutical compositions combining hGH or EPO with a cytotoxic molecule capable of activating NF- κ B. Consequently, **Claims 10-11** are novel.

Inventive Step (PCT Article 33(3))

Document D2, which is considered to be the closest prior art, concluded that the inhibition of NF- κ B potentiates the cytotoxicity of compounds and/or treatments activating NF- κ B, and suggests the use of this mechanism to improve the effectiveness of anticancer therapies.

The use of any known inhibitor of NF- κ B to potentiate the effects of a cytotoxic compound cannot, therefore, be considered inventive.

IN particular, the problem that Claims 4-5, 10-11 are intended to solve can therefore be considered to be that of providing/using alternative compounds, capable of



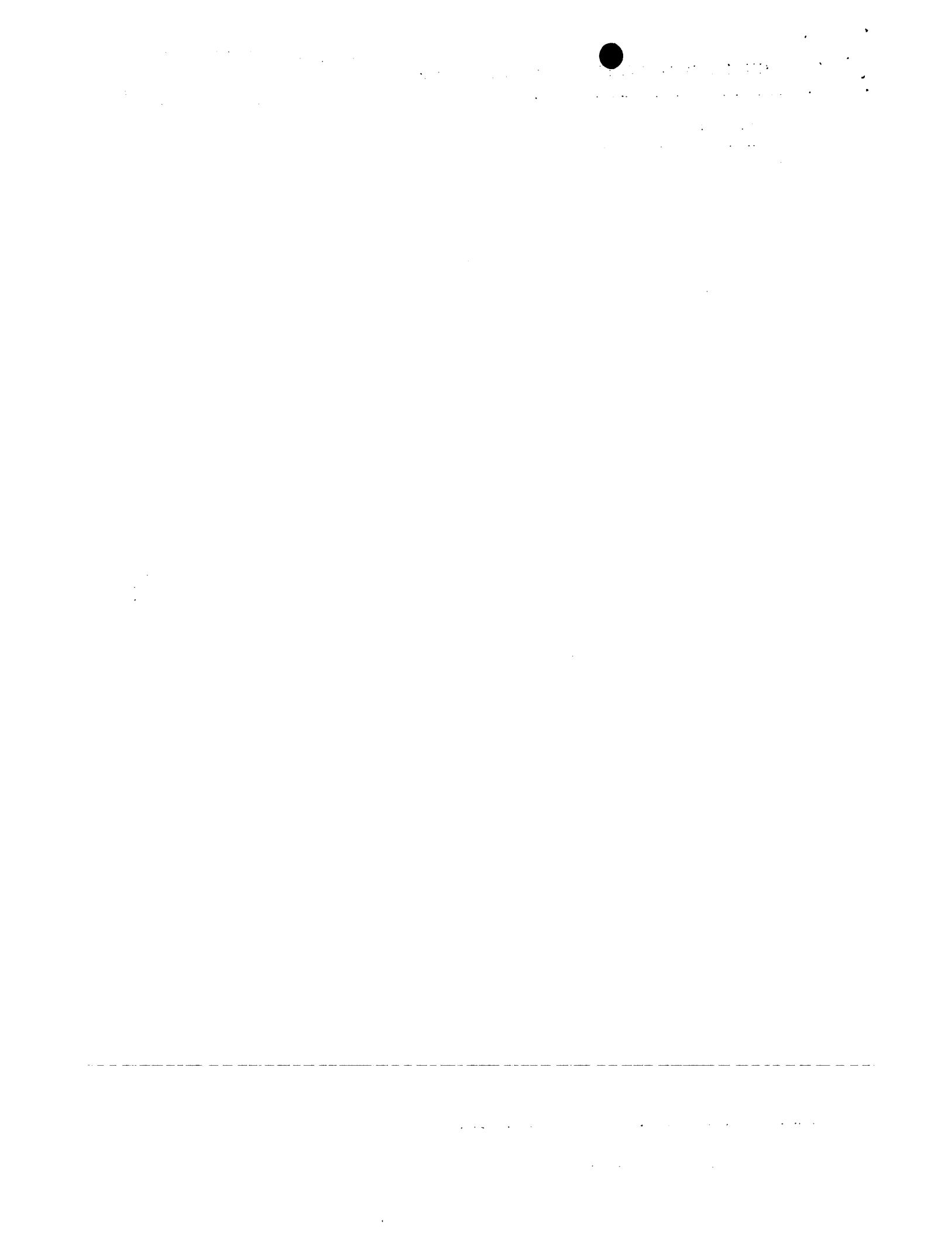
inhibiting NF-κB to potentiate the effects of cytotoxic compounds capable of activating NF-κB.

The proposed solution consists in providing/using hGH and EPO.

It appears in view of the description page 4, lines 13-17 that hGH and EPO are two known inhibitors of NF-κB activation. Document D1 confirms that hGH is an NF-κB activation inhibitor (page 1312, § "Cells expressing hGH show diminished NF-κB activation in response to LPS"). Consequently, **Claims 4-5 and 10-11** are not inventive, because a person skilled in the art would combine the teachings of D2 and D1 to solve the stated problem.

Industrial applicability (PCT Article 33(4))

Claims 1-12 cover pharmaceutical compositions as well as the use of compounds for manufacturing drugs and are industrially applicable.



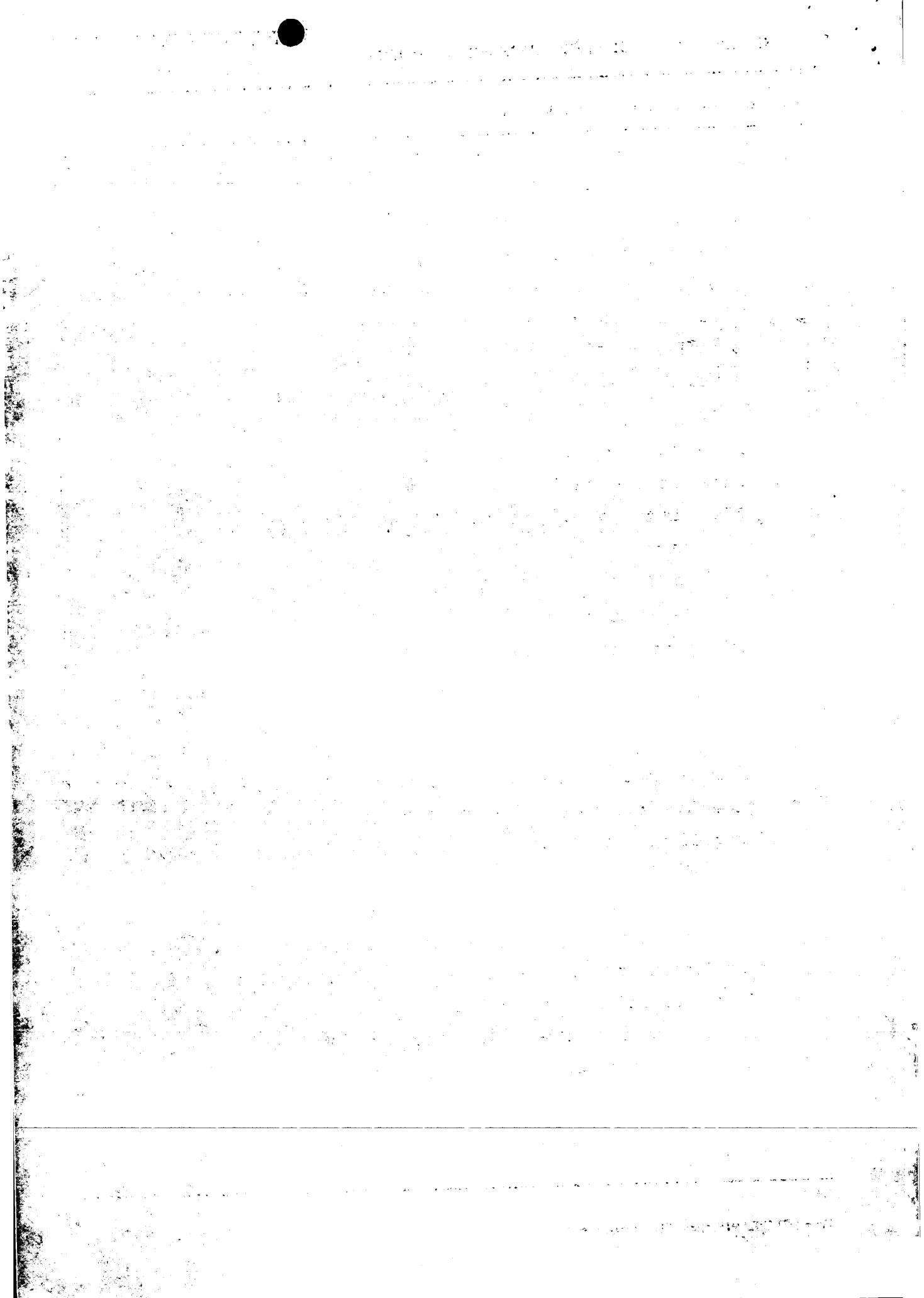
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 99/02897

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not indicate the relevant prior art disclosed in Document D1, and does not cite that document.

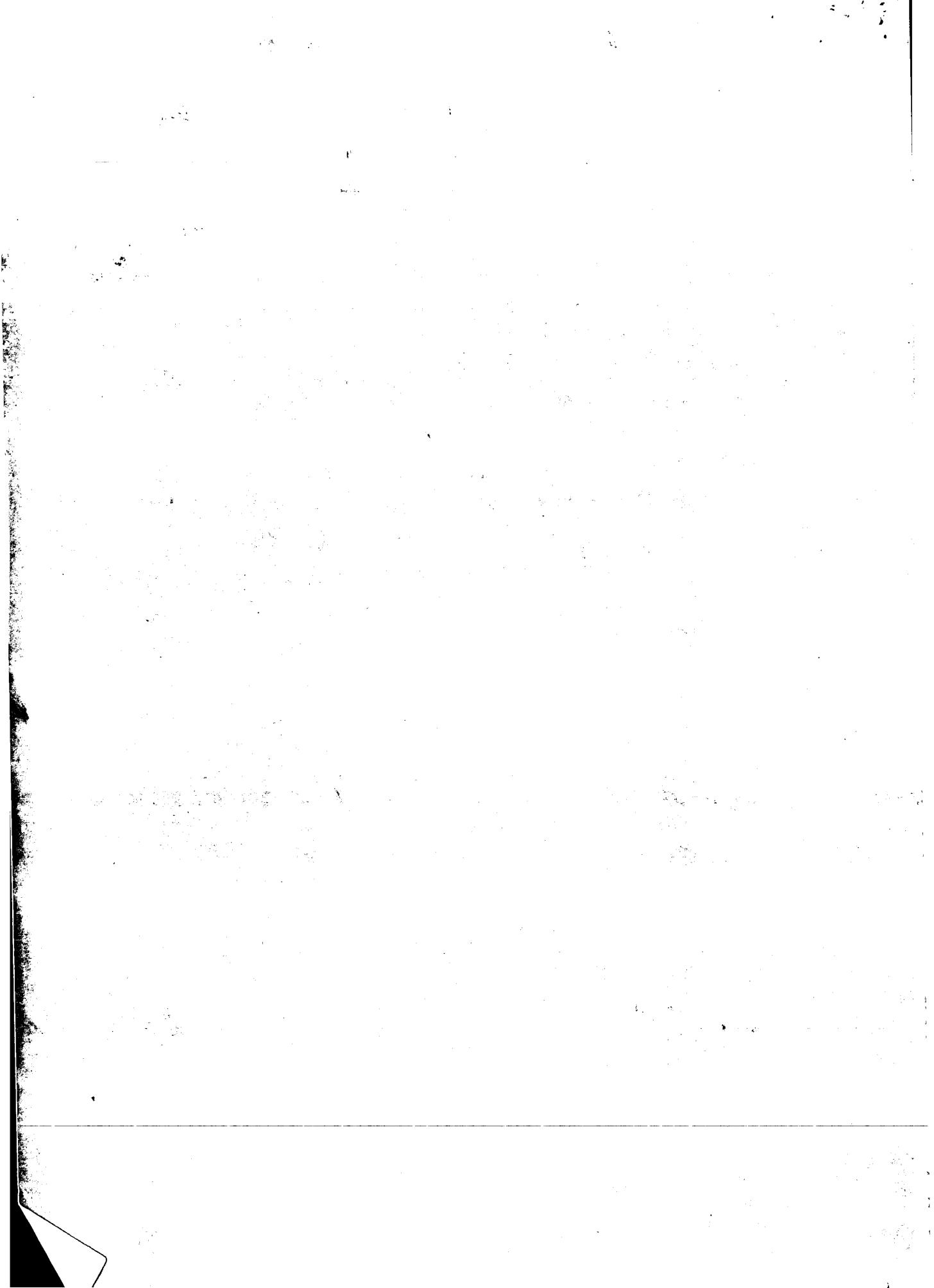


VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claim 1 concerns the use of NF- κ B inhibitor compounds in the preparation of drugs for treating malignant blood diseases and solid tumours (see description, page 3, lines 20-23), and for preventing resistance to cytotoxic molecules used for treating these cancers (see description, page 3, lines 24-29). Figures 4 and 6 show that, in the absence of a cytotoxic molecule (daunomycin), the tested NF- κ B inhibitors (EPO and hGH) diminish the number of dead cells, i.e., the opposite of the desired effect in the treatment of malignant blood disease and solid tumours. Consequently, with respect to the treatment of malignant blood disease and solid tumours with NF- κ B activation inhibitor compounds not associated with cytotoxic molecules, Claim 1 is not technically supported by the description and the examples (PCT Article 6).

Claim 12 includes the term "dauxorubicin", which does not appear to correspond to a known molecule. Consequently, Claim 12 is not clear (PCT Article 6). In case this term is erroneous, the attention of the applicant is drawn to PCT Rule 91.1(b), PCT Gazette, Section IV, Chapter VI-7.14, and to the fact that at least two equally plausible rectifications can be envisaged: the anthracyclines "daunorubicin" and "doxorubicin". Thus, the error is not "obvious" in the sense that it is not clear what the rectification should be.



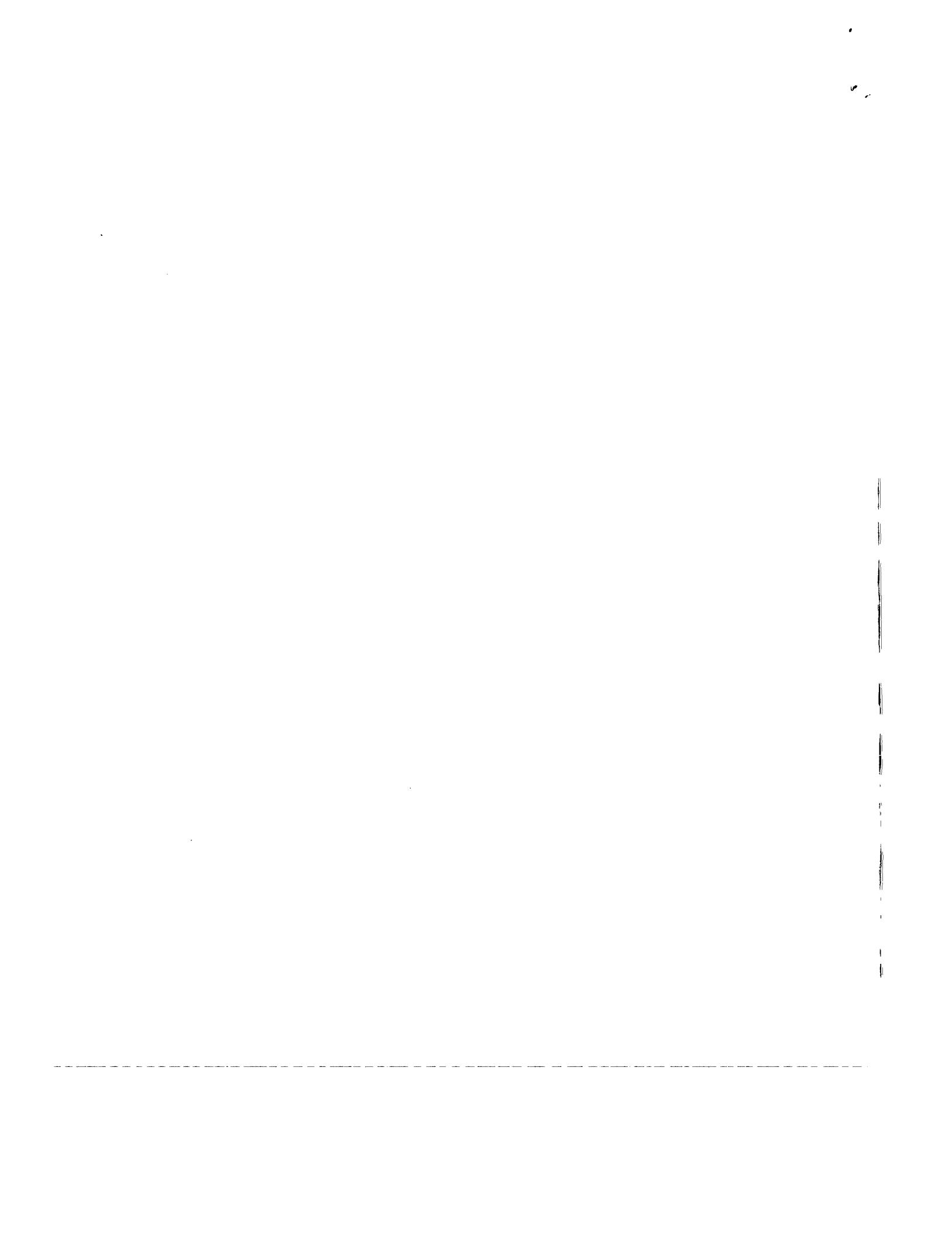
1081
TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS**PCT**REC'D 02 APR 2001
WIPO PCT**RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

(article 36 et règle 70 du PCT) 15 T

Référence du dossier du déposant ou du mandataire WOB 98 AX CNR NFK	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR99/02897	Date du dépôt international (jour/mois/année) 24/11/1999	Date de priorité (jour/mois/année) 25/11/1998
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K38/27		
Déposant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE et al		
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 8 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent feuilles.</p>		
<p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport II <input type="checkbox"/> Priorité III <input checked="" type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration VI <input checked="" type="checkbox"/> Certains documents cités VII <input checked="" type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale VIII <input checked="" type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale</p>		

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 20/06/2000	Date d'achèvement du présent rapport 29.03.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international: Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Perez, F N° de téléphone +49 89 2399 7338





RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR99/02897

I. Bas du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17).*) :

Description, pages:

1-13 version initiale

Revendications, N°:

1-12 version initiale

Dessins, feuilles:

1/6-6/6 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

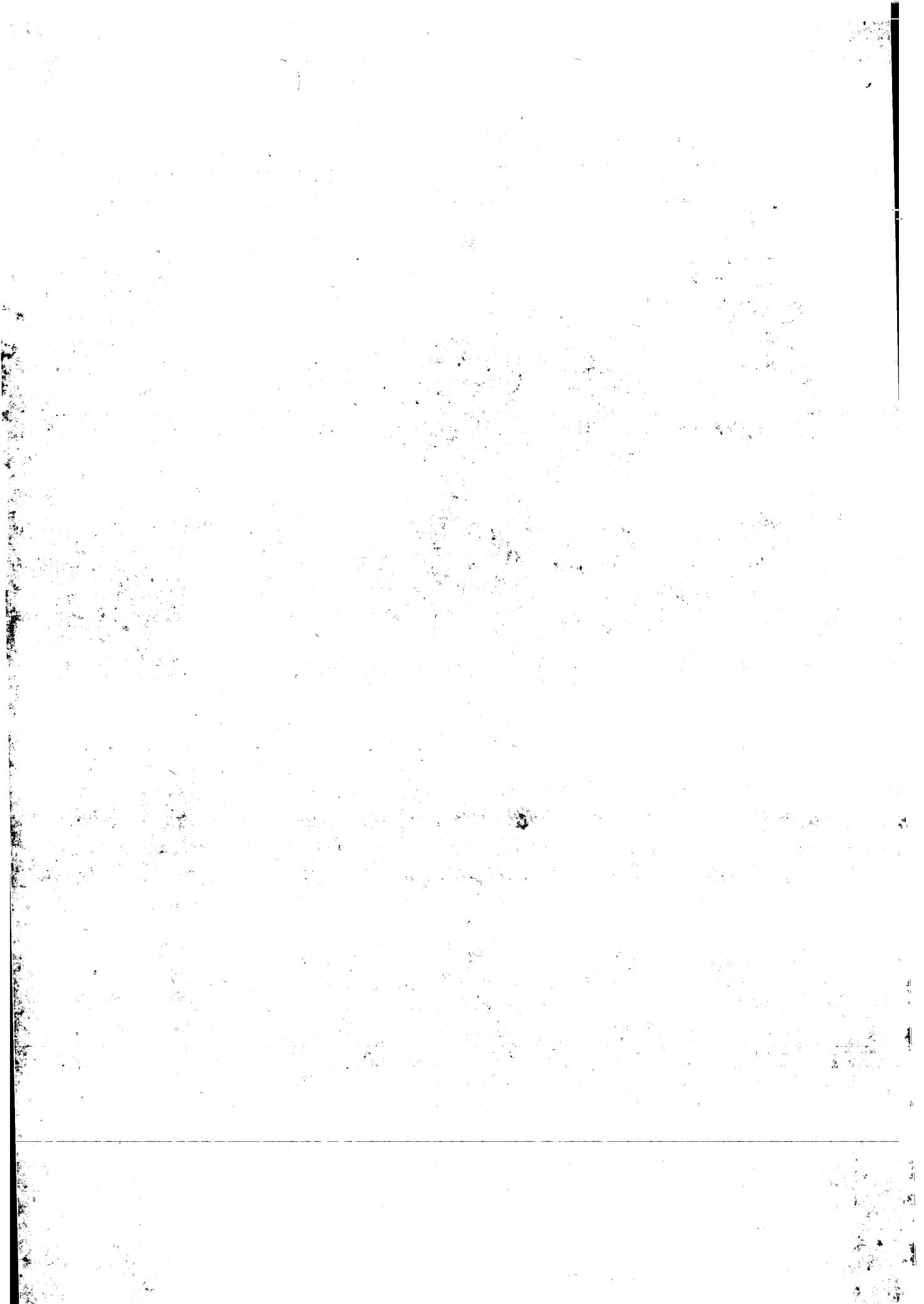
Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :



**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/02897

de la description, pages :

des revendications, n°s :

des dessins, feuilles :

5. Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

l'ensemble de la demande internationale.
 les revendications n°s 1, 12 (partiellement).

parce que :

la demande internationale, ou les revendications n°s en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :

la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n°s 12 (partiellement) en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :
voir feuille séparée

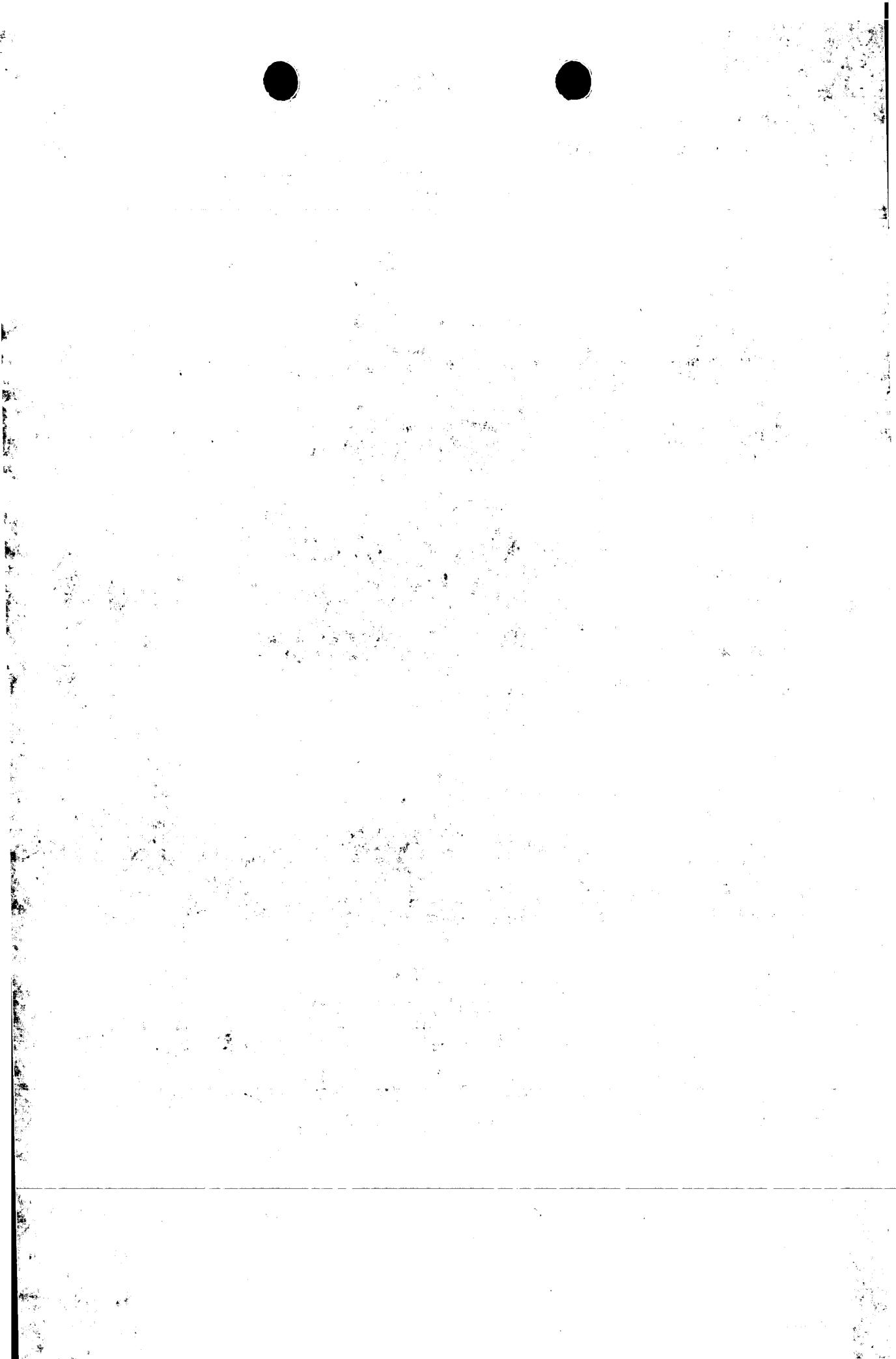
les revendications, ou les revendications n°s 1 (partiellement) en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n°s en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif :

le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.



**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/02897

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 4-5, 10-11 Non : Revendications 1-3, 6-9, 12
Activité inventive	Oui : Revendications Non : Revendications 4-5, 10-11
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-12 Non : Revendications

**2. Citations et explications
voir feuille séparée**

VI. Certain documents cités

1. Certains documents publiés (règle 70.10)
et / ou

2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

voir feuille séparée

VII. Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :
voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :
voir feuille séparée

Concernant le point III

Absence de formulation de rapport quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

La revendication 1 n'est que partiellement supportée par la description. En conséquence, une opinion ne sera émise quand à la nouveauté et à l'inventivité de l'objet de cette revendication que sur la partie de la revendication supportée par la description (Article 34.4(a)(ii) PCT), c'est à dire la partie incluant les limitations de la revendication 2.

La revendication 12 n'est pas claire. En conséquence, une opinion ne sera émise quand à la nouveauté et à l'inventivité de l'objet de cette revendication que sur la partie de la revendication qui est claire (Article 34.4(a)(ii) PCT), c'est à dire la partie excluant le terme "dauxorubicine".

Concernant le point V

Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence aux documents suivants:

D1:HAEFFNER A ET AL. JOURNAL OF IMMUNOLOGY, (1997 FEB 1) 158 (3) 1310-4.

D2:WANG C Y ET AL. SCIENCE, (1996 NOV 1) 274 (5288) 784-7.

Nouveauté (Article 33.2 PCT)

Le document D2 (voir Figure 3; page 786, colonne de droite, second paragraphe) décrit l'utilisation de I κ B α , un inhibiteur de NF- κ B, en association avec la daunorubicine (une anthracycline), pour traiter des cellules cancéreuses de fibrosarcome. Ce document montre également que I κ B α augmente la cytotoxicité de la daunorubicine vis-à-vis des cellules cancéreuses étudiées.

Les revendications 1-7 concernent l'utilisation de composés inhibiteurs de l'activation du NF- κ B pour la préparation de médicaments destinés, en association avec une ou plusieurs molécules cytotoxiques (dont les anthracyclines), au traitement des hémopathies malignes

et des tumeurs solides et à la prévention ou au traitement de phénomènes de résistance aux molécules cytotoxiques.

Dans la mesure où un fibrosarcome est considéré comme une tumeur solide, les **revendications 1-2, 6-7** ne se distinguent pas de l'art antérieur et ne sont pas nouvelles.

Dans la mesure où I κ B α , pourrait se lier spécifiquement aux récepteurs transmembranaires des cytokines de classe I dans les cellules de l'organisme, la **revendication 3** manque également de nouveauté.

L'objet des revendications 4-5 est limité à l'utilisation de l'hormone de croissance humaine (hGH) ou de l'érythropoïétine humaine et n'est pas anticipé par D2. Les **revendications 4-5** sont donc nouvelles.

Les revendications 8-12 concernent des compositions pharmaceutiques constituées d'un inhibiteur du NF- κ B et d'une molécule cytotoxique capable d'activer le NF- κ B. De telles compositions sont décrites dans D2, en particulier l'association de I κ B α avec une anthracycline. En conséquence, les **revendications 8-9 et 12** ne sont pas nouvelles.

L'art antérieur ne décrit pas de compositions pharmaceutiques associant hGH ou EPO avec une molécule cytotoxique susceptible d'activer le NF- κ B. En conséquence, les **revendications 10-11** sont nouvelles.

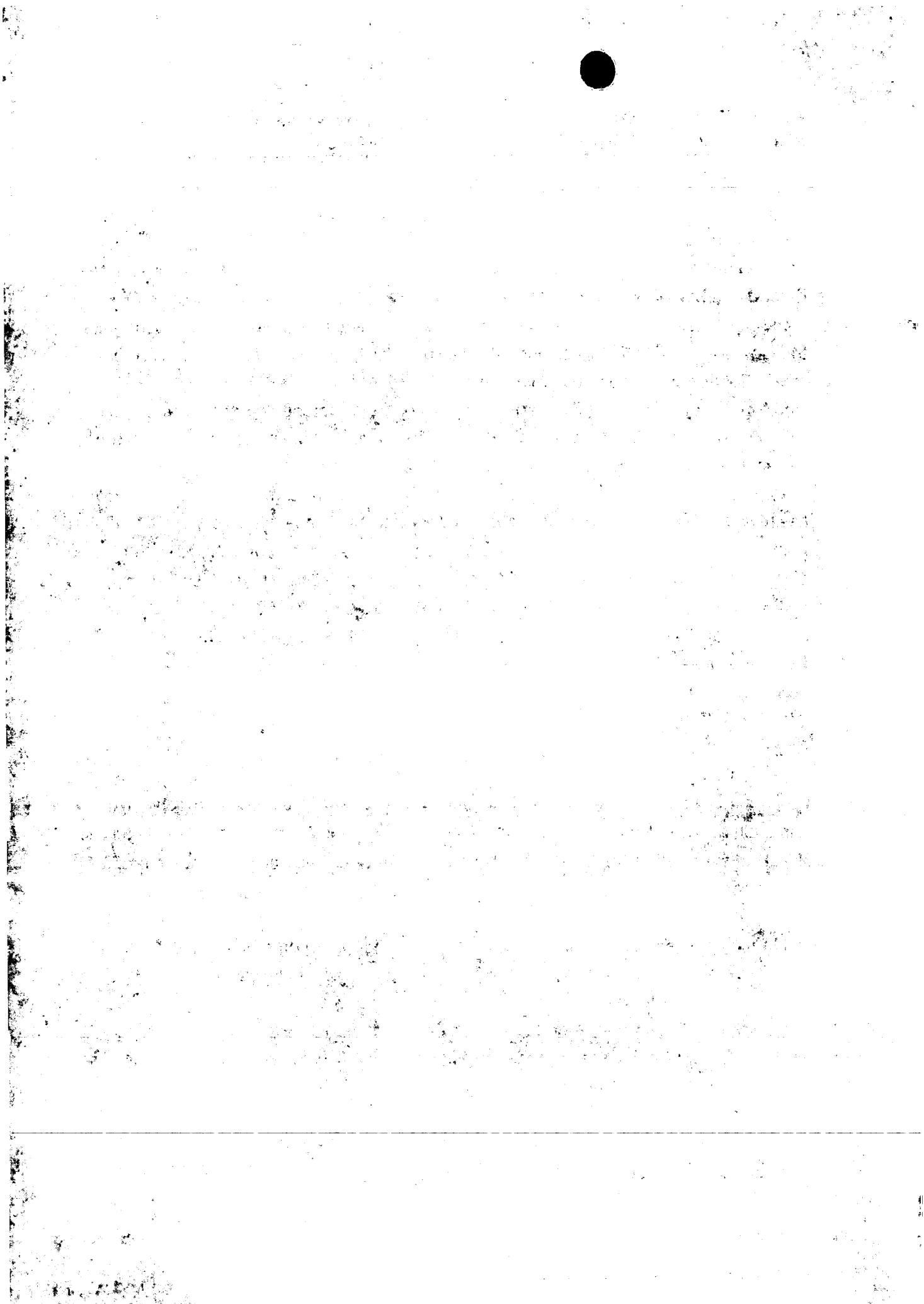
Activité inventive (Article 33.3 PCT)

Le document D2 qui est considéré comme l'art antérieur le plus proche conclut que l'inhibition de NF- κ B potentialise la cytotoxicité de composés et/ou traitements activant le NF- κ B et suggère l'utilisation de ce mécanisme pour améliorer l'efficacité des thérapies anticancéreuses.

L'utilisation d'un quelconque inhibiteur connu du NF- κ B pour potentialiser les effets d'un composé cytotoxique ne peut donc pas être considérée comme inventive.

Particulièrement, le problème que se propose de résoudre les revendications 4-5, 10-11 peut être considéré comme étant de fournir/utiliser des composés alternatifs, capables d'inhiber NF- κ B pour potentialiser les effets de composés cytotoxiques susceptibles d'activer NF- κ B.

La solution proposée consiste à fournir/utiliser hGH et EPO.



Il apparaît au vue de la description page 4 lignes 13-17 que hGH et EPO sont deux inhibiteurs connus de l'activation du NF-κB. Le document D1 confirme que hGH est un inhibiteur de l'activation du NF-κB (page 1312 § "Cells expressing hGH show diminished NF-κB activation in response to LPS"). En conséquence, les **revendications 4-5 et 10-11** ne sont pas inventives puisque l'homme du métier combinerait les enseignements de D2 et D1 pour solutionner le problème posé.

Application industrielle (Article 33.4 PCT)

Les **revendications 1-12** couvrent des compositions pharmaceutiques ainsi que l'utilisation de composés pour la fabrication de médicaments et sont susceptibles d'application industrielle.

Concernant le point VI**Certains documents cités****Certains documents publiés (règle 70.10 PCT)**

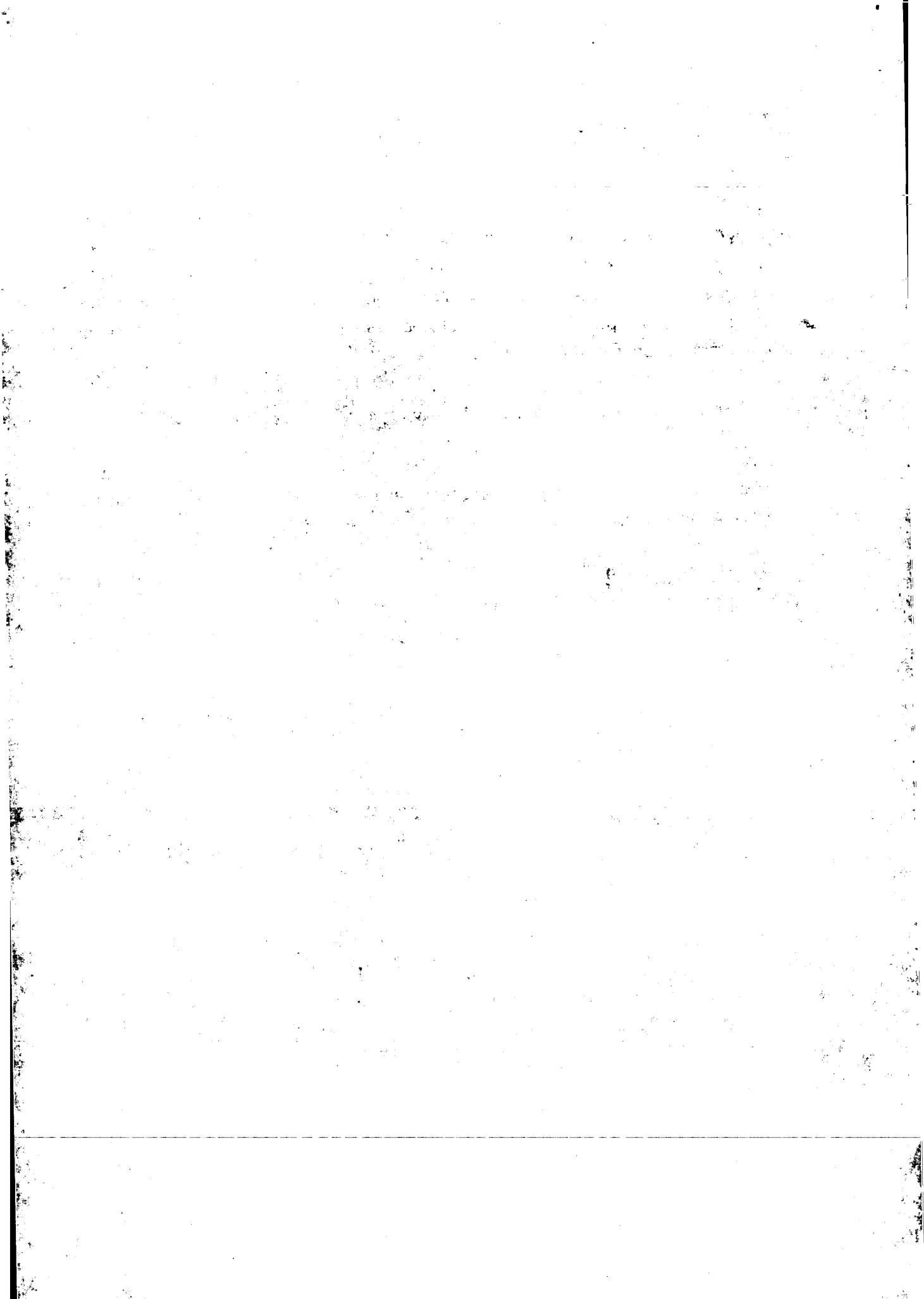
Demande n° Brevet n°	Date de publication (jour/mois/année)	Date de dépôt (jour/mois/année)	Date de priorité (valablement revendiquée) (jour/mois/année)
WO9906040	11/02/1999	04/08/1998	04/08/1997

Concernant le point VII**Irrégularités dans la demande internationale**

Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans le documents D1 et ne cite pas ce document.

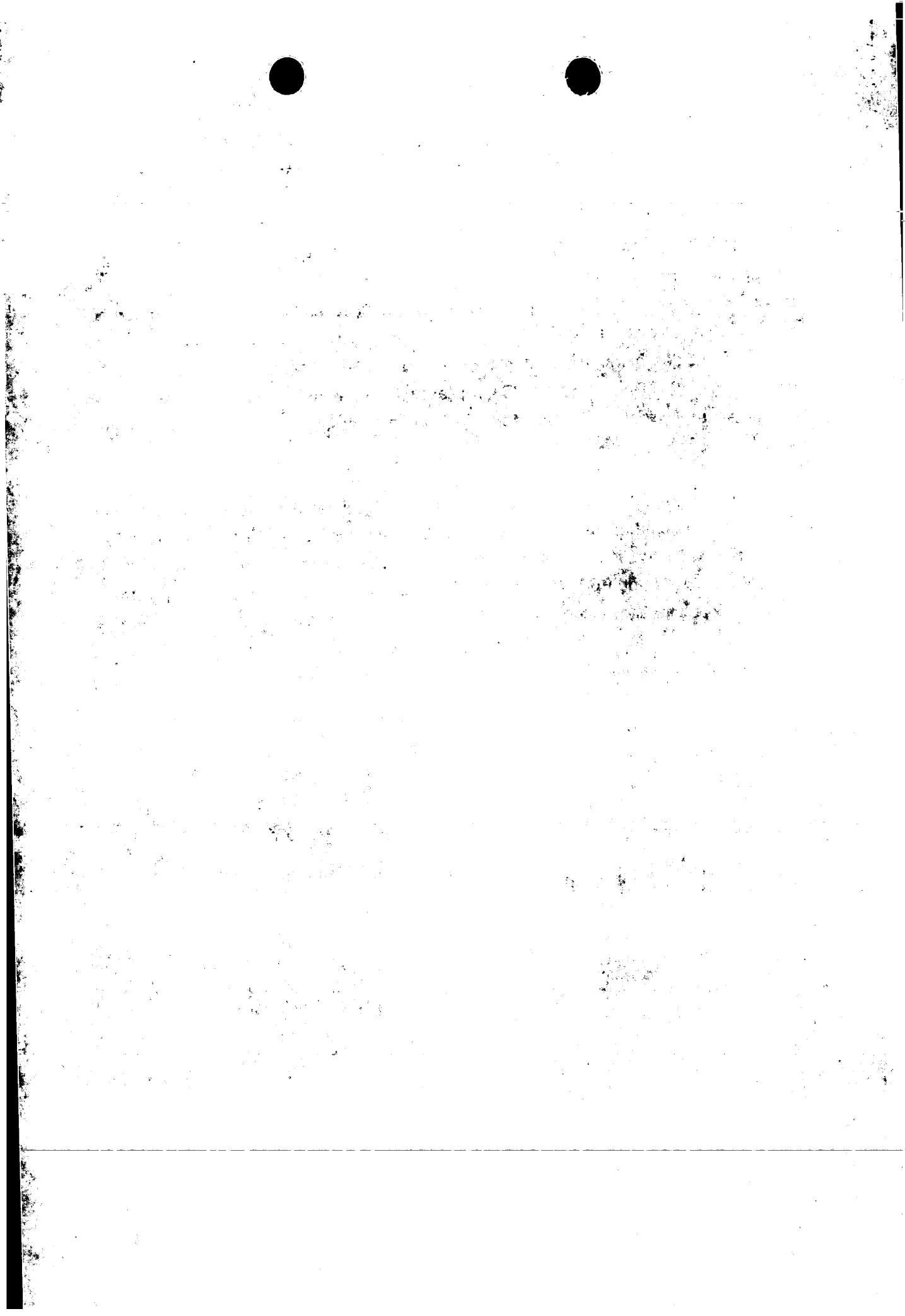
Concernant le point VIII**Observations relatives à la demande internationale**

La revendication 1 concerne l'utilisation de composés inhibiteurs du NF-κB pour la préparation de médicaments destinés au traitement des hémopathies malignes et des tumeurs solides (description page 3 lignes 20-23) et pour prévenir le phénomène de



résistance aux molécules cytotoxiques utilisées pour traiter ces cancers (description page 3 lignes 24-29). Les figures 4 et 6 montrent que, en l'absence de molécule cytotoxique (daunomycyne), les inhibiteurs du NF-κB testés (EPO et hGH) ont pour effet de diminuer le nombre de cellules mortes, soit l'inverse de l'effet recherché dans le cadre du traitement des hémopathies malignes et des tumeurs solides. En conséquence, en ce qui concerne le traitement des hémopathies malignes et des tumeurs solides avec des composés inhibiteurs de l'activation du NF-κB non associés à des molécules cytotoxiques, la revendication 1 n'est pas supportée techniquement par la description et les exemples (Article 6 PCT).

La revendication 12 inclue le terme "dauxorubicine" qui ne semble pas correspondre à une molécule connue. En conséquence, la revendication 12 n'est pas claire (Article 6 PCT). Dans l'éventualité où ce terme serait erronné, l'attention du demandeur est attirée sur la Règle 91.1(b) du PCT, la Gazette du PCT Section IV , VI-7.14 et sur le fait que au moins deux rectifications également plausibles seraient envisageables: les anthracyclines "daunorubicine" et "doxorubicine". L'erreur ne serait alors pas "évidente" dans le sens où il n'apparaît pas clairement quelle doit être la rectification.





DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K	A2	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/30587 (43) Date de publication internationale: 2 juin 2000 (02.06.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02897		(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Date de dépôt international: 24 novembre 1999 (24.11.99)		
(30) Données relatives à la priorité: 98/14858 25 novembre 1998 (25.11.98) FR		
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR).		
(72) Inventeurs; et		
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): HIRSCH, François [FR/FR]; 20, rue Victor Carmignac, F-94110 Arcueil (FR). HAEFFNER, Astrid [FR/FR]; 14, avenue de Celles, F-92360 Meudon la Forêt (FR).		Publiée <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i>
(74) Mandataires: DEMACHY, Charles etc.; Grosset-Fournier & Demachy, 20, rue de Maubeuge, F-75009 Paris (FR).		

(54) Title: NF-κB ACTIVATION INHIBITORS, AND THEIR PHARMACEUTICAL USES

(54) Titre: INHIBITEURS DE L'ACTIVATION DE NF-κB, ET LEURS UTILISATIONS PHARMACEUTIQUES

(57) Abstract

The invention concerns the use of the nuclear factor NF-κB inhibitors for treating cancers, and more particularly malignant haemopathy and solid tumours, as well as product containing a NF-κB activation inhibitor compound and a cytotoxic molecule capable of activating the NF-κB factor as a combined preparation for simultaneous, separate or prolonged use for treating said pathologies.

(57) Abrégé

La présente invention a pour objet l'utilisation d'inhibiteurs du facteur nucléaire NF-κB, dans le cadre du traitement de cancers, et plus particulièrement d'hémopathies malignes ou de tumeurs solides, ainsi que les produits contenant un composé inhibiteur de l'activation de NF-κB et une molécule cytotoxique susceptible d'activer le facteur NF-κB, en tant que préparation de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée, ou étalée dans le temps pour le traitement desdites pathologies.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

INHIBITEURS DE L'ACTIVATION DE NF-κB, ET LEURS UTILISATIONS PHARMACEUTIQUES

5 La présente invention a pour objet l'utilisation d'inhibiteurs biologiques de NF-κB, dans le cadre du traitement de cancers, et plus particulièrement d'hémopathies malignes ou de tumeurs solides.

10 De nombreuses cellules tumorales ont développé des mécanismes sophistiqués leur permettant de résister à l'effet de certains agents utilisés en chimiothérapie anticancéreuse. Une des parades actuelles développées par les cliniciens est l'augmentation du dosage de ces médicaments, avec pour conséquence une aggravation des effets secondaires observés chez les patients. Ainsi par exemple, la plupart des leucémies et certains lymphomes sont traités par l'administration d'anthracyclines (daunomycine, dauxorubicine) dont la 15 toxicité se manifeste sur des fonctions vitales (hépatique, cardiaque...) (Gauthier, PH, 1987, Gaz Med Fr, 94:43-49).

20 Le mécanisme d'action de ces médicaments a été bien étudié et aboutit essentiellement à la mort des cellules tumorales par apoptose (Hannun YA, Blood, 89:1845-1853). Pour échapper à l'apoptose, les cellules utilisent une catégorie de protéines codées par des gènes dénommés *multidrug resistant genes* (MDR) qui leur permettent de contrôler l'entrée ou la sortie de différentes molécules (Pastan I, Gottesman MM, 1991, Annu Rev Med, 42:277-286). Dans le cas des agents anticancéreux, ceux-ci sont évacués activement par l'intermédiaire de la P-glycoprotéine (P-gp), produit du gène *MDR1*.

25 Comme tout gène, l'expression des *MDR* est contrôlée par différents facteurs nucléaires. Ainsi, il a été récemment montré que le gène *MDR1* possédait dans sa partie régulatrice des sites de fixation du facteur NF-κB (Zhou G, Kuo MT, 1997, J Biol Chem, 272:15174-15183). Ce facteur nucléaire, qui par ailleurs joue un rôle considérable dans de nombreuses situations 30 inflammatoires (Barnes PJ, Karin M, 1997, N Engl J Med, 336:1066-1071) participerait à l'activation du gène *MDR1*.

35 Plusieurs travaux récents ont établi un lien entre l'inhibition de l'activation de NF-κB et la potentialisation de l'apoptose. Dans les premières expériences rapportées (Wang CY et coll., 1996, Science, 272:784-786, Van Antwerp DJ et coll., 1996, Science, 272:787-789) les auteurs ont validé leurs données en utilisant des lignées manipulées génétiquement pour obtenir l'inhibition ou la

surexpression de l'activité NF-κB. Ceci ne permet donc pas d'en tirer directement des applications thérapeutiques.

Dans une autre étude, les auteurs ont testé les effets de différents inhibiteurs de protéases empêchant l'activation de NF-κB (pyrrolidine dithiocarbamate, *N*-tosyl-L-lysyl chloromethylcétone, *N*-acétyl cystéine) sur une lignée de macrophages murins (Mannick EE et coll., 1997, *Mediators of Inflammation*, 6:225-232). Les auteurs de cet article concluent sur le lien possible entre l'inhibition de NF-κB et l'induction de l'apoptose des cellules inflammatoires et immunes.

Enfin, une autre approche axée sur l'inhibition des effets inflammatoires de NF-κB, a consisté à surexprimer l'inhibiteur naturel de NF-κB, la molécule IκB, par thérapie génique (Makarov SS et coll., 1997, *Gene Ther*, 4:846-852). Cette technologie est encore au stade de développement du fait de la complexité de la vectorisation nécessaire à son bon fonctionnement.

La présente invention découle de la mise en évidence par les Inventeurs de nouveaux effets de l'hormone de croissance humaine (hGH), dénommée également somatotropine, à savoir d'une part que l'hGH, et autres composés se liant spécifiquement aux récepteurs transmembranaires des cytokines de classe I, sont des inhibiteurs de l'activation de NF-κB par une molécule cytotoxique, et, d'autre part que l'hGH, et autres composés susmentionnés, permettent de potentialiser les effets de molécules cytotoxiques et donc de réduire les concentrations de ces dernières dans le cadre de traitements thérapeutiques.

Tout d'abord, les Inventeurs ont observé que les monocytes humains répondaient moins à une stimulation par les lipopolysaccharides (LPS) quand ils étaient cultivés en présence d'hGH recombinante exogène. Les Inventeurs en ont conclu que l'hGH inhibait l'activation de NF-κB après stimulation par les LPS (Haeffner A et coll., 1997, *J Immunol*, 158:1310-1314).

Puis, les Inventeurs ont mis en évidence que les monocytes humains mouraient après le pontage (ou l'engagement) de la molécule de surface APO1/CD95/Fas, et ont montré que l'hGH diminue la mort médiée à travers la molécule Fas, en augmentant la synthèse d'un proto-oncogène antiapoptogène, Bcl-2.

Enfin, les Inventeurs ont étudié les effets de l'hGH sur la réponse au TNF-α car Fas et le récepteur p55 du TNF-α appartiennent à la même famille des récepteurs de croissance nerveuse. La lignée leucémique promyéloïde humaine U937 a été utilisé pour réaliser ce travail, du fait de l'insensibilité des monocytes humains à la mort médiée par le TNF-α. L'obtention de résultats

inverses à ceux observés avec Fas, à savoir que l'hGH accélère la mort des cellules médiée par le TNF- α , a permis aux Inventeurs de conclure sur l'effet inhibiteur de l'hGH sur l'activation de NF- κ B par le TNF- α ou par d'autres molécules cytotoxiques activant NF- κ B, telle que la daunomycine.

5 Ainsi, la présente invention a pour but de fournir une nouvelle méthode de traitement des cancers, et plus particulièrement des hémopathies malignes et des tumeurs solides, offrant l'avantage d'améliorer à la fois la réponse des malades à certains traitements anticancéreux et également, potentiellement, l'état général du malade.

10 L'invention a également pour but de fournir de nouveaux produits destinés au traitement desdites pathologies, présentant à la fois l'avantage d'augmenter la réponse des cellules tumorales à la chimiothérapie, et celui d'améliorer l'état général des patients. Les nouveaux produits de l'invention permettent de diminuer l'activation du facteur NF- κ B par l'intermédiaire du composé inhibiteur de l'activation de NF- κ B utilisé, tel que l'hormone de croissance humaine, ce qui est susceptible d'entrainer l'inhibition de la transcription des gènes *MDR* et donc un renforcement des effets cytotoxiques des agents antitumoraux utilisés, avec pour conséquence attendue la diminution du dosage de ces médicaments antitumoraux.

15 L'invention a pour objet l'utilisation de composés inhibiteurs de l'activation de NF- κ B, pour la préparation de médicaments destinés au traitement des hémopathies malignes et des tumeurs solides.

20 L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de composés inhibiteurs de NF- κ B, pour la préparation de médicaments destinés à la prévention de l'apparition, ou au traitement, de phénomènes de résistance aux molécules cytotoxiques utilisées dans le cadre du traitement des pathologies susmentionnées, ces phénomènes de résistance apparaissant chez les patients traités par ces molécules lorsque ces dernières sont susceptibles d'activer NF- κ B.

25 Par composés inhibiteurs de l'activation de NF- κ B (encore désignés composés inhibiteurs de NF- κ B), on entend tout composé capable d'inhiber dans les cellules de l'organisme, l'activation de NF- κ B faite par des molécules cytotoxiques utilisées dans le cadre du traitement des pathologies susmentionnées, et donc tout composé capable d'inhiber la synthèse de protéines (telle que la P-gp) permettant aux cellules d'évacuer ces molécules avant qu'elles n'aient pu atteindre leurs cibles moléculaires.

L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation susmentionnée de composés inhibiteurs de l'activation de NF-κB, en association avec une ou plusieurs molécules cytotoxiques utilisables dans le cadre du traitement des hémopathies malignes ou des tumeurs solides, lesdites molécules cytotoxiques étant susceptibles d'activer le facteur NF-κB.

5 Avantageusement, les composés inhibiteurs de l'activation de NF-κB utilisés dans le cadre de la présente invention, sont des composés se liant spécifiquement aux récepteurs transmembranaires des cytokines de classe I dans les cellules de l'organisme. De préférence, lesdits composés sont choisis parmi ceux se liant aux récepteurs susmentionnés dont les séquences en acides aminés des parties transmembranaires, intracytoplasmiques et extramembranaires présentent une homologie d'environ 50 % à environ 70 %.

10 L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation susmentionnée de composés inhibiteurs de l'activation de NF-κB tels que définis ci-dessus, choisis parmi l'hormone de croissance, la prolactine, l'érythropoïétine, l'interleukine-4, l'interleukine-7, le G-CSF, le GM-CSF, l'interleukine-3, l'interleukine-6, d'origine humaine ou autres mammifères.

15 De préférence, lesdits composés sont choisis parmi l'hormone de croissance, ou l'érythropoïétine.

20 A ce titre l'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation susmentionnée :

- de l'hormone de croissance humaine, telle qu'obtenue par extraction à partir d'extraits hypophysaires, et purification,

25 - ou, avantageusement, de l'hormone de croissance humaine recombinante telle que codée par la séquence nucléotidique SEQ ID NO 1, ou par toute séquence nucléotidique dérivée de cette dernière par dégénérescence du code génétique et étant néanmoins capable de coder pour l'hormone de croissance humaine dont la séquence en acides aminés est représentée par SEQ ID NO 2, ladite hormone de croissance étant obtenue par transformation de cellules appropriées à l'aide de vecteurs contenant une séquence nucléotidique telle que décrite ci-dessus, récupération de la protéine recombinante produite par lesdites cellules, et purification.

30 L'invention concerne également l'utilisation susmentionnée, de toute séquence peptidique dérivée par addition et/ou suppression et/ou substitution d'un ou plusieurs acides aminés de la séquence SEQ ID NO 2, et conservant la propriété de l'hormone de croissance humaine d'inhiber l'activation de NF-κB.

L'invention a plus particulièrement pour objet encore l'utilisation susmentionnée de l'érythropoïétine humaine recombinante telle que codée par la séquence nucléotidique SEQ ID NO 3, ou par toute séquence nucléotidique dérivée de cette dernière par dégénérescence du code génétique et étant néanmoins capable de coder pour l'érythropoïétine humaine dont la séquence en acides aminés est représentée par SEQ ID NO 4, ladite érythropoïétine étant obtenue par transformation de cellules appropriées à l'aide de vecteurs contenant une séquence nucléotidique telle que décrite ci-dessus, récupération de la protéine recombinante produite par lesdites cellules, et purification..

10 L'invention concerne également l'utilisation susmentionnée, de toute séquence peptidique dérivée par addition et/ou suppression et/ou substitution d'un ou plusieurs acides aminés de la séquence SEQ ID NO 4, et conservant la propriété de l'érythropoïétine humaine d'inhiber l'activation de NF-κB.

15 L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation susmentionnée de composés inhibiteurs de l'activation de NF-κB tels que définis ci-dessus, pour la préparation d'un médicament administrable par voie parentérale (IM, IV, SC), notamment à raison :

20 - d'environ 2 UI/kg de poids corporel/jour dans le cas de l'hormone de croissance humaine,

25 - d'environ 150 UI/kg de poids corporel/jour dans le cas de l'érythropoïétine humaine.

Parmi les molécules cytotoxiques susceptibles d'activer le facteur NF-κB utilisées en association avec lesdits composés inhibiteurs de l'activation de NF-κB dans le cadre de la présente invention, on peut citer :

25 - les cytokines,

- les anthracyclines, dont la daunomycine, la dauxorubicine,

- les vinca-alcaloïdes, telles que la vinblastine et la vincristine,

- la paclitaxele (ou Taxol, DCI).

30 Avantageusement, le dosage des molécules cytotoxiques utilisées en association avec lesdits composés est environ 2 à environ 5 fois inférieur au dosage de ces mêmes molécules utilisées seules dans le cadre du traitement des hémopathies malignes et des tumeurs solides.

A titre d'illustration :

35 - la posologie journalière usuelle de la daunomycine ou la dauxorubicine étant de 40 à 60 mg/m², la posologie de ces dernières dans le cadre la présente invention est d'environ 5 à 30 mg/m²,

- la posologie journalière usuelle de la vinblastine étant de 5 à 7 mg/m², la posologie de cette dernière dans le cadre la présente invention est d'environ 1 à 4 mg/m²,

5 - la posologie journalière usuelle de la vincristine étant de 1 à 2 mg/m², la posologie de cette dernière dans le cadre la présente invention est d'environ 0,1 à 1 mg/m²,

- la posologie journalière usuelle du taxol étant d'environ 75 mg/m², la posologie de ce dernier dans le cadre la présente invention est d'environ 15 à 35 mg/m².

10 Parmi les cancers susceptibles d'être traités dans le cadre de la présente invention, on peut citer principalement :

- les hémopathies malignes telles que leucémies, lymphomes,

- les tumeurs solides telles que celles de l'ovaire, ou du sein.

L'invention a également pour objet tout produit contenant :

15 - un composé inhibiteur de l'activation de NF-κB tel que décrit ci-dessus, et plus particulièrement un composé se liant spécifiquement aux récepteurs transmembranaires des cytokines de classe I tels que définis ci-dessus,

- et une molécule cytotoxique susceptible d'activer le facteur NF-κB,

en tant que préparation de combinaison pour une utilisation simultanée, 20 séparée ou étalée dans le temps pour le traitement des hémopathies malignes et des tumeurs solides.

25 L'invention a également pour objet tout produit tel que défini ci-dessus, en tant que préparation de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour la prévention de l'apparition, ou pour le traitement, de phénomènes de résistance aux molécules cytotoxiques utilisées dans le cadre du traitement des pathologies susmentionnées, apparaissant chez les patients traités par ces molécules lorsque ces dernières sont susceptibles d'activer NF-κB.

30 L'invention concerne plus particulièrement tout produit tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend à titre de composé inhibiteur de l'activation de NF-κB, l'hormone de croissance, la prolactine, l'érythropoïétine, l'interleukine-4, l'interleukine-7, le G-CSF, le GM-CSF, l'interleukine-3, l'interleukine-6.

35 Des produits particulièrement préférés dans le cadre de la présente invention, sont ceux comprenant à titre de composé inhibiteur de l'activation de NF-κB, l'hormone de croissance, ou l'érythropoïétine.

L'invention a plus particulièrement pour objet tout produit tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend :

- l'hormone de croissance humaine telle qu'obtenue par extraction à partir d'extraits hypophysaires, et purification,

- ou, avantageusement, l'hormone de croissance humaine recombinante telle que décrite ci-dessus, codée par la séquence nucléotidique SEQ ID NO 1, ou par toute séquence nucléotidique dérivée de cette dernière par dégénérescence du code génétique et étant néanmoins capable de coder pour l'hormone de croissance humaine dont la séquence en acides aminés est représentée par SEQ ID NO 2, ou toute séquence peptidique dérivée par addition et/ou suppression et/ou substitution d'un ou plusieurs acides aminés de la séquence SEQ ID NO 2, et conservant la propriété de l'hormone de croissance humaine d'inhiber l'activation de NF-κB.

L'invention a également pour objet tout produit tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend de l'érythropoïétine humaine recombinante telle que décrite ci-dessus, codée par la séquence nucléotidique SEQ ID NO 3, ou par toute séquence nucléotidique dérivée de cette dernière par dégénérescence du code génétique et étant néanmoins capable de coder pour l'érythropoïétine humaine dont la séquence en acides aminés est représentée par SEQ ID NO 4, ou toute séquence peptidique dérivée par addition et/ou suppression et/ou substitution d'un ou plusieurs acides aminés de la séquence SEQ ID NO 4, et conservant la propriété de l'érythropoïétine humaine d'inhiber l'activation de NF-κB.

L'invention concerne également tout produit tel que décrit ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend à titre de molécule cytotoxique susceptible d'activer le facteur NF-κB, toute molécule choisie parmi les suivantes :

- les cytokines,
- les anthracyclines, dont la daunomycine, la dauxorubicine,
- les vinca-alcaloïdes, telles que la vinblastine et la vincristine,
- la paclitaxele (ou Taxol, DCI).

Des produits tels que définis ci-dessus préférés dans le cadre de la présente invention, sont caractérisés en ce qu'ils contiennent :

- l'hormone de croissance et la daunomycine ou la dauxorubicine, dans des proportions telles que leur posologie journalière est d'environ 2 UI/kg d'hormone de croissance pour environ 5 à 30 mg/m² de daunomycine ou dauxorubicine,

- l'hormone de croissance et la vinblastine, dans des proportions telles que leur posologie journalière est d'environ 2 UI/kg d'hormone de croissance pour environ 1 à 4 mg/m² de vinblastine,

- l'hormone de croissance et la vincristine, dans des proportions telles que leur posologie journalière est d'environ 2 UI/kg d'hormone de croissance pour environ 0,1 à 1 mg/m² de vincristine,
- 5 - l'hormone de croissance et le taxol, dans des proportions telles que leur posologie journalière est d'environ 2 UI/kg d'hormone de croissance pour environ 15 à 35 mg/m² de taxol,
- l'érythropoïétine et la daunomycine ou la dauxorubicine, dans des proportions telles que leur posologie journalière est d'environ 150 UI/kg d'érythropoïétine pour environ 5 à 30 mg/m² de daunomycine ou dauxorubicine,
- 10 - l'érythropoïétine et la vinblastine, dans des proportions telles que leur posologie journalière est d'environ 150 UI/kg d'érythropoïétine pour environ 1 à 4 mg/m² de vinblastine,
- l'érythropoïétine et la vincristine, dans des proportions telles que leur posologie journalière est d'environ 150 UI/kg d'érythropoïétine pour environ 0,1 à 1 mg/m² de vincristine,
- 15 - l'érythropoïétine et le taxol, dans des proportions telles que leur posologie journalière est d'environ 150 UI/kg d'érythropoïétine pour environ 15 à 35 mg/m² de taxol.

20 L'invention est illustrée à l'aide de la description détaillée qui suit de l'effet *in vitro* de l'hormone de croissance et de l'érythropoïétine sur des lignées cellulaires tumorales.

1) Exemple n°1 :

25 Un gène de sélection (*neomycin resistant*, Neo^R) et le gène codant pour l'hormone de croissance humaine (hGH) ont été co-transférés dans la lignée leucémique promyéloïde humaine U937. En comparant la lignée transférée U937-hGH (qui produit de façon constitutive l'hGH à des doses physiologiques), soit à la lignée parentale U937, soit à une lignée transférée avec Neo^R seul, on observe par différentes approches méthodologiques que la lignée U937-hGH meurt davantage sous l'effet du *tumor necrosis factor* (TNF- α). Cette cytokine sécrétée par différents types de cellules immunes possède une activité antitumorale (Harakana, K et coll., 1984, Int J Cancer, 34:263-267) et est capable de promouvoir l'activation de NF-kB (Baeuerle PA, Henkel T, 1994, Ann Rev Immunol, 12:141-179).

30 35 Les cellules U937-hGH et les cellules contrôles U937-Neo ont été mises en culture pendant 48 heures en présence de concentrations croissantes de TNF- α

recombinant. A l'issue de cette culture, les cellules lavées ont été incubées en présence d'iodure de propidium qui s'incorpore dans l'ADN des cellules mortes. Les cellules sont analysées par cytométrie en flux.

La Figure n°1 montre l'augmentation de l'incorporation d'iodure de propidium en fonction des doses croissantes de TNF- α exprimées en unités internationales (UI). Pour les cellules U937 (lignée "mère" ayant servi à obtenir les lignées U937-hGH), avec l'augmentation de la concentration de TNF- α on observe une légère augmentation du pourcentage de cellules fluorescentes (donc mortes) due à l'incorporation d'iodure de propidium (fluorescence rouge). Cette figure met par contre bien en évidence le fait que ces valeurs sont beaucoup plus élevées pour la lignée U937-hGH, en fonction des doses croissantes de TNF- α ajoutées au milieu de culture.

Il est ainsi démontré que la présence dans les cultures cellulaires d'hGH produite par les lignées U937 transfectées avec le gène de l'hGH, augmente leur susceptibilité à l'induction de mort médiée par le TNF- α .

2) Exemple n°2 :

Ayant rapporté dans une étude précédente que l'hGH pouvait intervenir dans l'inhibition de l'activation de NF- κ B médiée par les lipopolysaccharides (Haeffner A et coll., 1997, J Immunol, 158:1310-1314), les Inventeurs ont étudié le statut de NF- κ B lors de la stimulation des différentes lignées par le TNF- α .

La Figure n°2 représente le résultat d'une analyse par gel retard. Sur ce gel ont été déposés des extraits nucléaires provenant des cellules U937-hGH et U937 (lignée "mère" ayant servi à obtenir les lignées U937-hGH) soumises à différents inducteurs dont le TNF- α ou le TNF- α et la cycloheximide (inhibiteur de synthèse protéique). Cette expérience indique clairement que la présence de NF- κ B dans les noyaux des cellules U937-hGH est diminuée par rapport aux cellules contrôles.

La présence de NF- κ B est attestée sur les lignes 4 et 5 qui représentent la migration des extraits nucléaires de cellules U937 stimulées par le TNF- α , et pré-incubés, soit avec une sonde froide NF- κ B mutée qui ne déplace pas le signal (ligne 4), soit avec une sonde froide NF- κ B homologue qui inhibe le signal (ligne 5).

La Figure n°3 représente le résultat d'un *enzyme immunoassay* (ELISA) réalisé avec le lysat de cellules U937-hGH et U937-Neo transfectées de façon

transitoire avec un plasmide contenant des séquences NF-κB dans le promoteur du gène rapporteur codant pour la chloramphenicol-acetyl-transférase (CAT) (Chiao P et coll., 1994, Proc Natl Acad Sci USA, 91:28-32).

Les cellules sont transfectées par électroporation puis incubées avec le TNF-α. A l'issue de la culture, les cellules sont lysées et l'activité CAT est mesurée par un ELISA commercial (Boehringer-Mannheim), selon les recommandations du fournisseur.

La figure montre que l'activité CAT, reflet de la présence de NF-κB, est diminuée dans les cellules U937-hGH par rapport aux cellules contrôles, après stimulation par le TNF-α.

Les résultats présentés dans les Figures 2 et 3 démontrent donc par deux approches méthodologiques différentes, que la synthèse de NF-κB est diminuée dans U937-hGH par rapport à la lignée contrôle.

15 3) Exemple n°3 :

L'utilisation du TNF-α étant très difficile en clinique humaine du fait des effets secondaires adverses, les Inventeurs se sont intéressés à la daunomycine. Cette anthracycline utilisée en thérapie anticancéreuse sous le nom de Cerubidine^R agit en s'intercalant dans les séquences de l'ADN cellulaire, perturbant de ce fait le fonctionnement cellulaire. Tout comme le TNF-α (Baeuerle PA, Henkel T, 1994, Ann Rev Immunol, 12:141-179), la daunomycine active NF-κB (Das KC, White CW, 1997, J Biol Chem, 272:14914-14920).

25 La Figure 4 indique que la lignée U937-hGH est également plus sensible que la lignée contrôle à la mort médiaée par la daunomycine.

4) Exemple n°4 :

30 Pour tester la possibilité d'utiliser l'objet de la présente invention sur des tumeurs non lymphoïdes, les Inventeurs ont utilisé l'hGH pour essayer d'inverser le phénotype "adriamycine resistant" de cellules isolées à partir d'un adénocarcinome ovarien humain IGROV/ADR (Bénard J et coll., 1985, Cancer Res, 45:4970-4979).

35 Comme illustré par la Figure 5, ces cellules sont insensibles à l'effet toxique de la daunomycine ajoutée à la culture (groupes hGH 0 ng/ml). L'adjonction d'hGH recombinante (Saizen^R, laboratoire Serono) rend ces

cellules sensibles à la daunomycine, avec un effet maximal observé pour la plus faible dose d'hGH utilisée ici, soit 5 ng/ml.

5 Ce résultat prouve d'une part que des résultats d'aggravation de mortalité peuvent être obtenus aussi bien avec de l'hGH exogène recombinante qu'avec les lignées transfectées susmentionnées, et que d'autre part, la présente invention peut s'appliquer à des tumeurs solides non lymphoïdes.

5) Exemple n°5 :

10 L'érythropoïétine (EPO), une autre molécule que hGH appartenant à la même famille des cytokines de classe I, a été testée sur des cellules de carcinome rénal humain (RCC) HIEG.

15 4.10⁴ cellules RCC ont été transfectées de façon transitoire à l'aide d'un kit Effecten^R, soit avec 3µg d'un plasmide portant le gène codant pour EPO (cellules RCC-EPO), soit avec 3µg d'un plasmide codant pour la résistance à la néomycine (cellules RCC-Neo) comme contrôle négatif. 48 heures après, les RCC ont été mises en présence de daunomycine à deux concentrations différentes : 0,3 et 0,6 µM. Le nombre de cellules survivantes a été mesuré 48 heures plus tard par cytométrie en flux (Figure 6).

20 Les résultats de l'expérience 1 exprimés en nombre de cellules vivantes sont les suivants :

	RCC-Neo	RCC-EPO
daunomycine 0µM	14745	26911
daunomycine 0,3µM	11382	3487
daunomycine 0,6µM	10179	8551

25 Les résultats de l'expérience 2 exprimés en nombre de cellules vivantes sont les suivants :

	RCC-Neo	RCC-EPO
daunomycine 0µM	20150	29102
daunomycine 0,3µM	8891	2693
daunomycine 0,6µM	7001	4739

30 35 Les résultats montrent que dans deux expériences différentes (expériences 1 et 2), la présence conjointe de daunomycine et d'EPO aggrave sensiblement la mortalité cellulaire, avec un effet plus marqué pour la plus faible dose de daunomycine utilisée.

Légendes des figures :

- Figure 1 : Effet de l'hormone de croissance sur la mortalité des cellules exposées au TNF- α : le pourcentage des cellules mortes (IP+) est indiqué en ordonnée, les colonnes blanches correspondant aux cellules de la souche U937-Neo, les colonnes noires correspondant aux cellules de la souche U937-hGH ; les concentrations de TNF- α sont indiquées en abscisse en UI/ml.

- Figure 2 : Effet de l'hormone de croissance sur la translocation de NF- κ B ; la colonne 1 correspond aux cellules U937 de contrôle, la colonne 2 correspond aux cellules U937 traitées par TNF- α + cycloheximide, la colonne 3 correspond aux cellules U937 traitées par TNF- α , la colonne 4 correspond aux cellules U937 traitées par TNF- α + une sonde NF- κ B mutée, la colonne 5 correspond aux cellules U937 traitées par TNF- α + une sonde NF- κ B homologue, la colonne 6 correspond aux cellules U937-hGH de contrôle, la colonne 7 correspond aux cellules U937-hGH traitées par TNF- α + cycloheximide, la colonne 8 correspond aux cellules U937-hGH traitées par TNF- α ; la présence de NF- κ B est indiquée par une flèche.

- Figure 3 : Effet de l'hormone de croissance sur l'activité rapporteur CAT ; le pourcentage de variation de l'activité CAT est indiqué en abscisse ; les deux colonnes de gauche représentent les deux expériences effectuées sur les cellules U937-Neo, et les deux colonnes de droite représentent les deux expériences indépendantes effectuées sur les cellules U937-hGH.

- Figure 4 : Effet de l'hormone de croissance sur l'apoptose induite par la daunomycine ; le pourcentage des cellules mortes (IP+) est indiqué en ordonnée, les colonnes blanches correspondant aux cellules de la souche U937-Neo, les colonnes noires correspondant aux cellules de la souche U937-hGH ; les pourcentages indiqués montrent l'augmentation de la mortalité des cellules ; les concentrations de daunomycine sont indiquées en abscisse en μ M.

- Figure 5 : Effet de l'hormone de croissance sur l'apoptose de la lignée IGROV/ADR, induite par la daunomycine ; le pourcentage des cellules mortes (IP+) est indiqué en ordonnée, les différentes colonnes correspondant aux différentes concentrations d'hGH utilisées (0, 5, 50, 500, 1000 ng/ml) ; les concentrations de daunomycine sont indiquées en abscisse en μ M.

- Figure 6 : Effet de l'érythropoïétine sur l'apoptose de la lignée de carcinome rénal humain HIEG, induite par la daunomycine : pour chacune des expériences 1 et 2, le nombre de cellules vivantes est indiqué en ordonnée, les colonnes blanches correspondant aux cellules RCC-Neo, les colonnes noires correspondant aux cellules RCC-EPO ; les concentrations de daunomycine sont indiquées en abscisse en μ M.

REVENDICATIONS

5 1. Utilisation de composés inhibiteurs de l'activation du facteur nucléaire κB (NF-κB), pour la préparation de médicaments destinés au traitement des hémopathies malignes et des tumeurs solides, et à la prévention de l'apparition, ou au traitement, de phénomènes de résistance aux molécules cytotoxiques utilisées dans le cadre du traitement des pathologies susmentionnées, 10 apparaissant chez les patients traités par ces molécules lorsque ces dernières sont susceptibles d'activer NF-κB.

15 2. Utilisation de composés inhibiteurs de l'activation de NF-κB selon la revendication 1, pour la préparation de médicaments destinés au traitement des hémopathies malignes et des tumeurs solides, en association avec une ou plusieurs molécules cytotoxiques utilisables dans le cadre du traitement des pathologies susmentionnées et susceptibles d'activer le facteur NF-κB.

20 3. Utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2, de composés inhibiteurs de l'activation de NF-κB se liant spécifiquement aux récepteurs transmembranaires des cytokines de classe I dans les cellules de l'organisme, tels que les composés choisis parmi l'hormone de croissance ou l'érythropoïétine.

25 4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 :

30 - de l'hormone de croissance humaine, telle qu'obtenue par extraction à partir d'extraits hypophysaires, et purification,

 - ou de l'hormone de croissance humaine recombinante telle que codée par la séquence nucléotidique SEQ ID NO 1, ou par toute séquence nucléotidique dérivée de cette dernière par dégénérescence du code génétique et étant néanmoins capable de coder pour l'hormone de croissance humaine dont la séquence en acides aminés est représentée par SEQ ID NO 2, ladite hormone de croissance étant obtenue par transformation de cellules appropriées à l'aide de vecteurs contenant une séquence nucléotidique telle que décrite ci-dessus, 35 récupération de la protéine recombinante produite par lesdites cellules, et purification,

 - ou de toute séquence peptidique dérivée par addition et/ou suppression et/ou substitution d'un ou plusieurs acides aminés de la séquence SEQ ID NO 2,

et conservant la propriété de l'hormone de croissance humaine d'inhiber l'activation de NF-κB.

5 5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3 :

- de l'érythropoïétine humaine recombinante telle que codée par la séquence nucléotidique SEQ ID NO 3, ou par toute séquence nucléotidique dérivée de cette dernière par dégénérescence du code génétique et étant néanmoins capable de coder pour l'érythropoïétine humaine dont la séquence en acides aminés est représentée par SEQ ID NO 4, ladite érythropoïétine étant obtenue par transformation de cellules appropriées à l'aide de vecteurs contenant une séquence nucléotidique telle que décrite ci-dessus, récupération de la protéine recombinante produite par lesdites cellules, et purification..,
- ou de toute séquence peptidique dérivée par addition et/ou suppression et/ou substitution d'un ou plusieurs acides aminés de la séquence SEQ ID NO 4, et conservant la propriété de l'érythropoïétine humaine d'inhiber l'activation de NF-κB.

20 6. Utilisation de composés inhibiteurs de l'activation de NF-κB selon l'une des revendications 1 à 7, en association avec une ou plusieurs molécules cytotoxiques susceptibles d'activer le facteur NF-κB choisies parmi :

- les cytokines,
- les anthracyclines, dont la daunomycine, la dauxorubicine,
- les vinca-alcaloïdes, telles que la vinblastine et la vincristine,
- la paclitaxele (ou Taxol, DCI).

25 7. Utilisation de composés inhibiteurs de l'activation de NF-κB selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le dosage des molécules cytotoxiques utilisées en association avec lesdits composés est environ 2 à environ 5 fois inférieur au dosage de ces mêmes molécules utilisées seules dans le cadre du traitement des hémopathies malignes et des tumeurs solides.

30 8. Produits contenant un composé inhibiteur de l'activation de NF-κB et une molécule cytotoxique susceptible d'activer le facteur NF-κB, en tant que préparation de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour le traitement des hémopathies malignes et des tumeurs solides.

9. Produit selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il comprend à titre de composé inhibiteur de l'activation de NF- κ B, un composé se liant spécifiquement aux récepteurs transmembranaires des cytokines de classe I dans les cellules de l'organisme, choisi notamment parmi l'hormone de croissance ou l'érythropoïétine.

10. Produit selon la revendication 8 ou 9, caractérisé en ce qu'il comprend:

- l'hormone de croissance humaine, telle qu'obtenue par extraction à partir d'extraits hypophysaires, et purification,
- ou l'hormone de croissance humaine recombinante telle que codée par la séquence nucléotidique SEQ ID NO 1, ou par toute séquence nucléotidique dérivée de cette dernière par dégénérescence du code génétique et étant néanmoins capable de coder pour l'hormone de croissance humaine dont la séquence en acides aminés est représentée par SEQ ID NO 2, ladite hormone de croissance étant obtenue par transformation de cellules appropriées à l'aide de vecteurs contenant une séquence nucléotidique telle que décrite ci-dessus, récupération de la protéine recombinante produite par lesdites cellules, et purification,
- ou toute séquence peptidique dérivée par addition et/ou suppression et/ou substitution d'un ou plusieurs acides aminés de la séquence SEQ ID NO 2, et conservant la propriété de l'hormone de croissance humaine d'inhiber l'activation de NF- κ B.

25

11. Produit selon la revendication 8 ou 9, caractérisé en ce qu'il comprend:

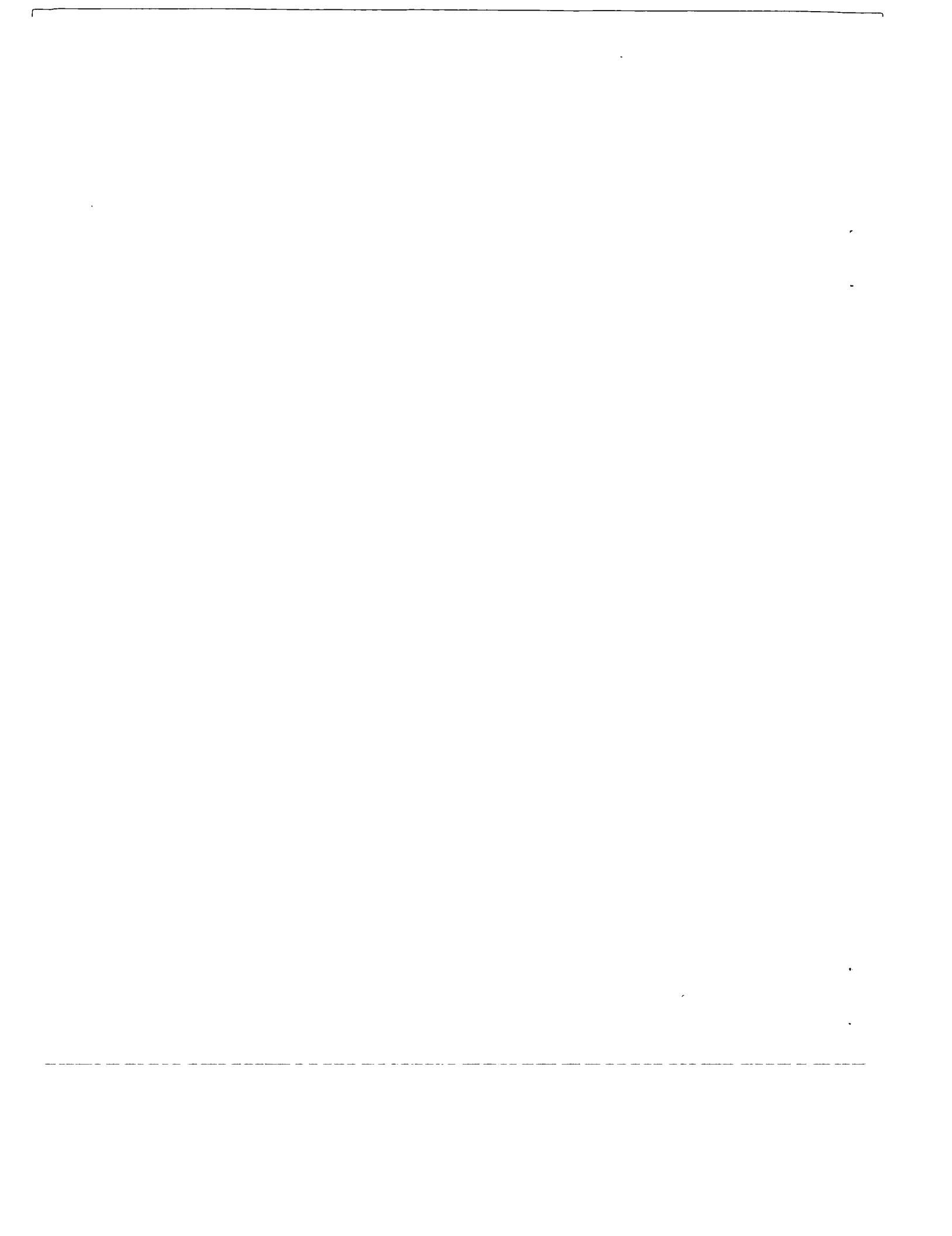
- l'érythropoïétine humaine recombinante telle que codée par la séquence nucléotidique SEQ ID NO 3, ou par toute séquence nucléotidique dérivée de cette dernière par dégénérescence du code génétique et étant néanmoins capable de coder pour l'érythropoïétine humaine dont la séquence en acides aminés est représentée par SEQ ID NO 4, ladite érythropoïétine étant obtenue par transformation de cellules appropriées à l'aide de vecteurs contenant une séquence nucléotidique telle que décrite ci-dessus, récupération de la protéine recombinante produite par lesdites cellules, et purification.,
- ou toute séquence peptidique dérivée par addition et/ou suppression et/ou substitution d'un ou plusieurs acides aminés de la séquence SEQ ID NO 4,

et conservant la propriété de l'érythropoïétine humaine d'inhiber l'activation de NF-κB.

5 12. Produit selon l'une des revendications 8 à 11, caractérisé en ce qu'il comprend à titre de molécule cytotoxique susceptible d'activer le facteur NF-κB, toute molécule choisie parmi les suivantes :

10

- les cytokines,
- les anthracyclines, dont la daunomycine, la dauxorubicine,
- les vinca-alcaloïdes, telles que la vinblastine et la vincristine,
- la paclitaxele (ou Taxol, DCI).



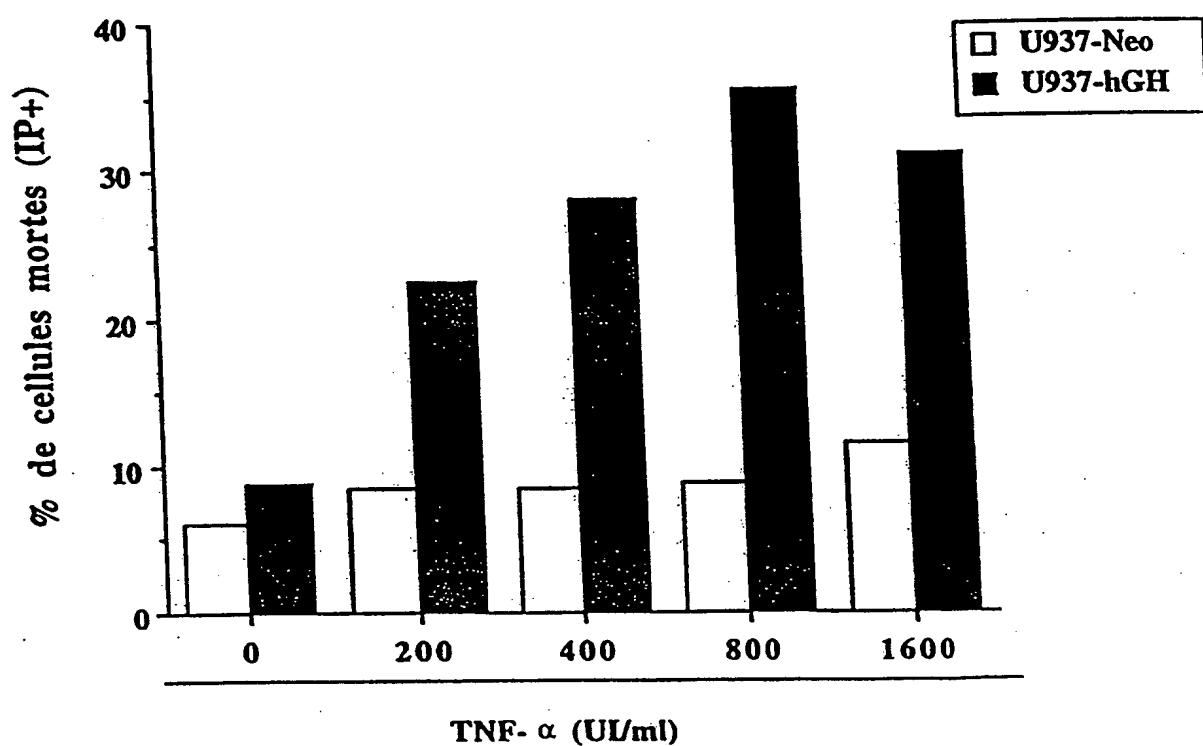
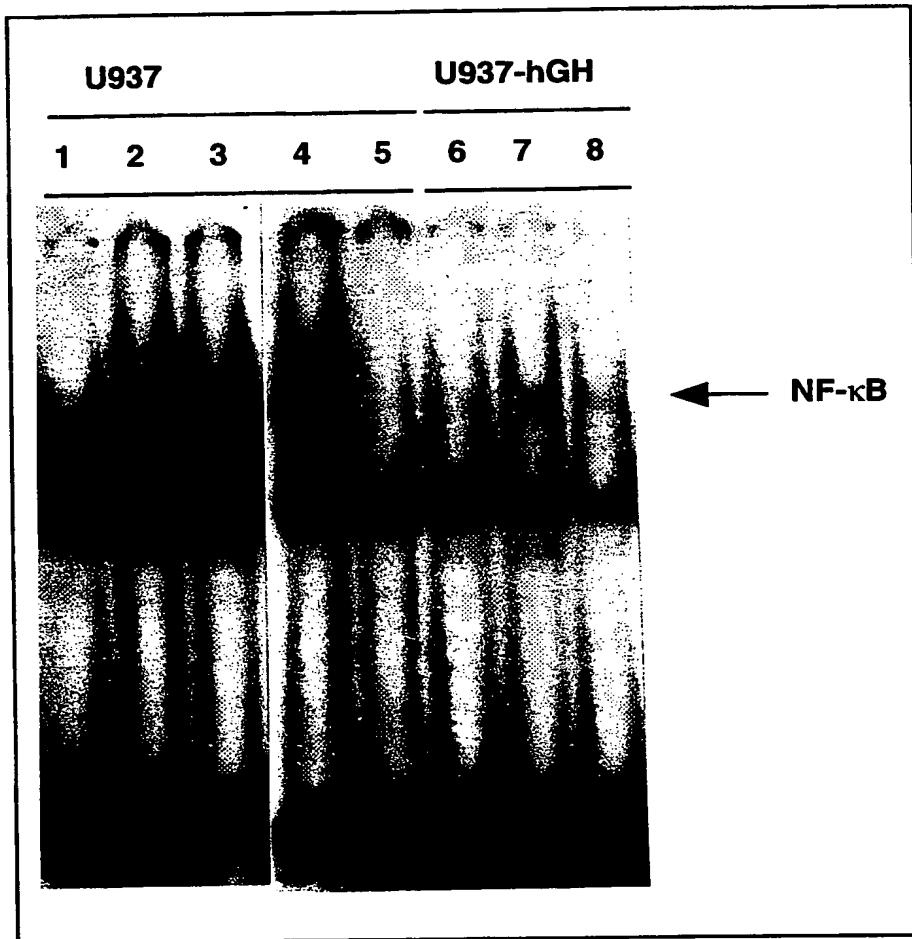


FIGURE 1

2/6

**FIGURE 2**

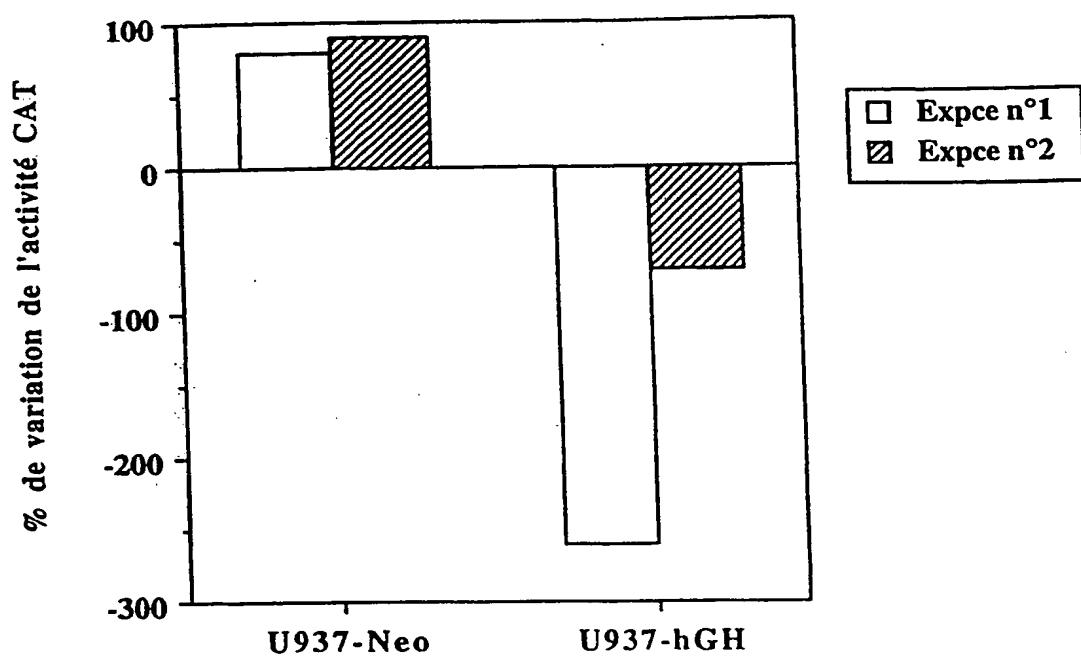


FIGURE 3

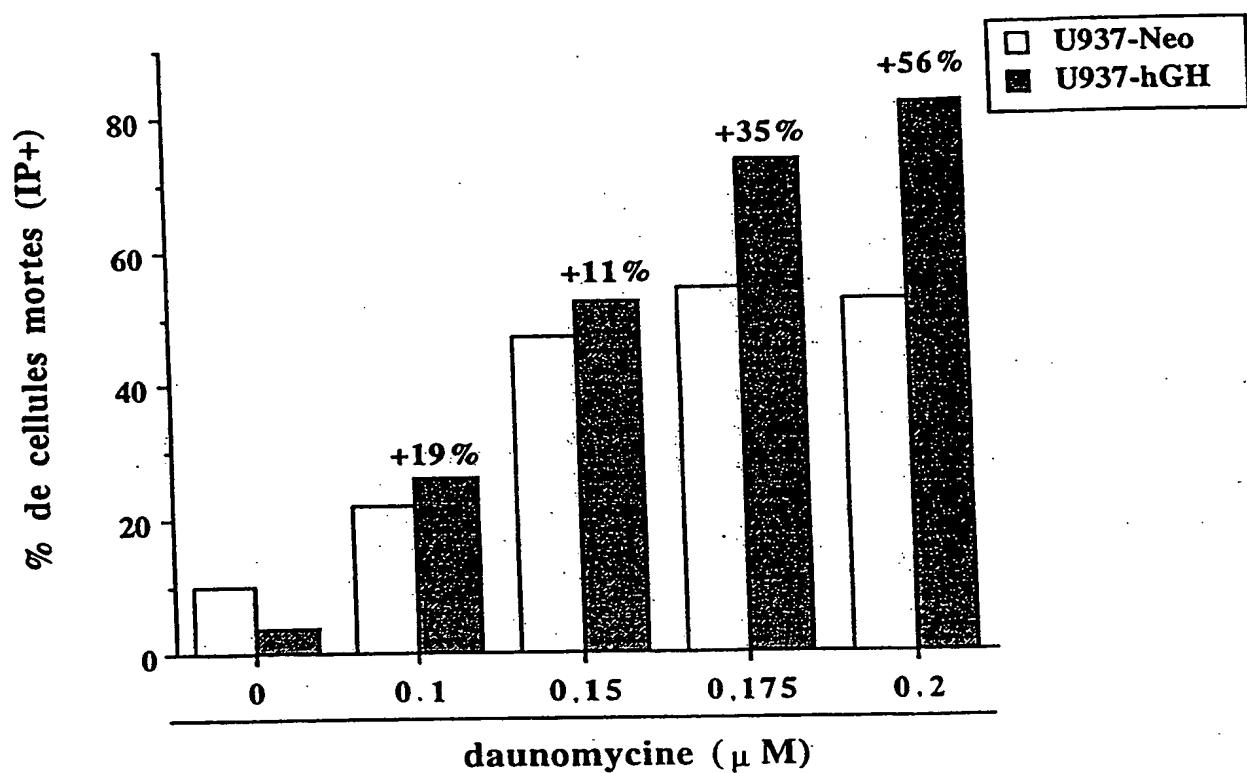
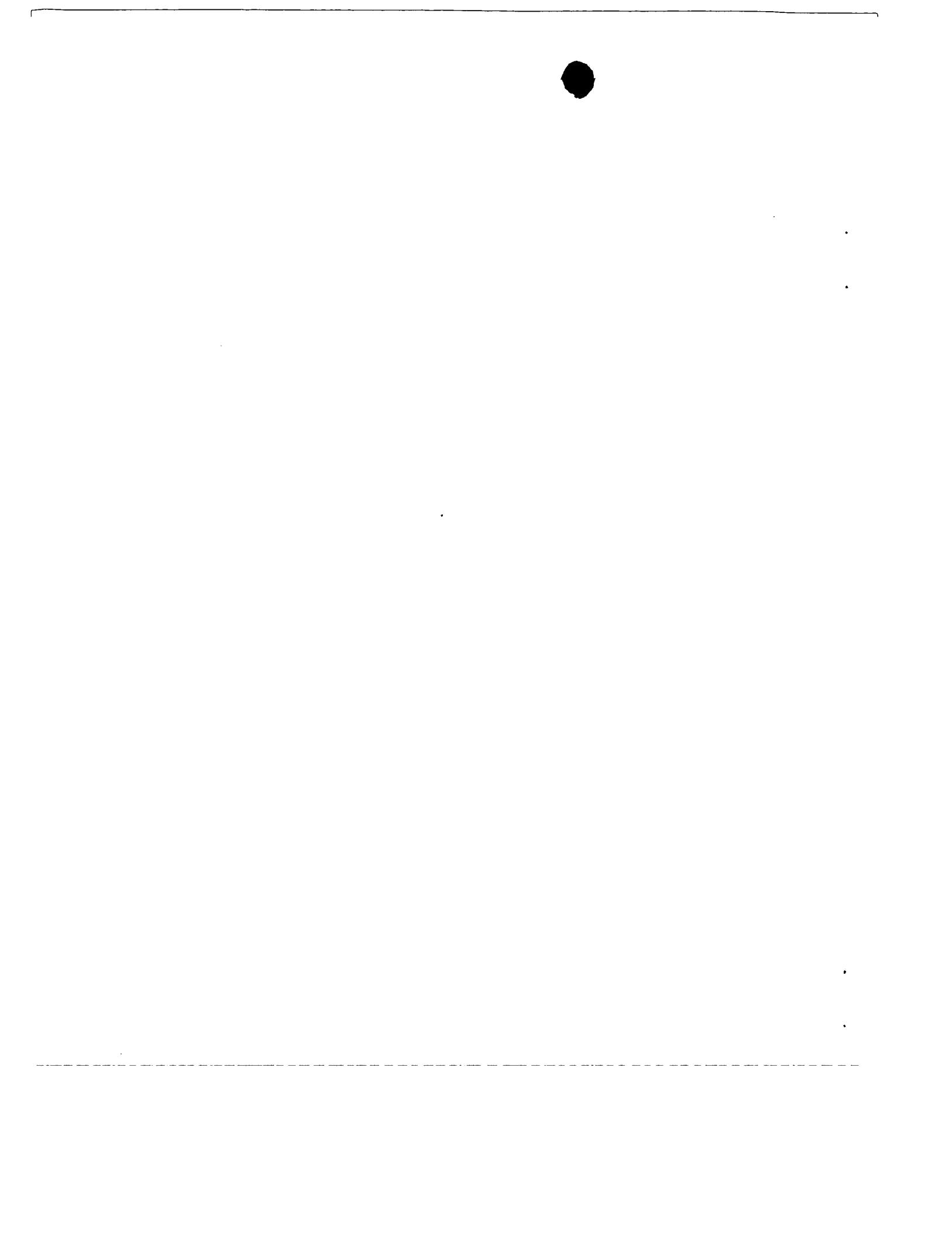


FIGURE 4



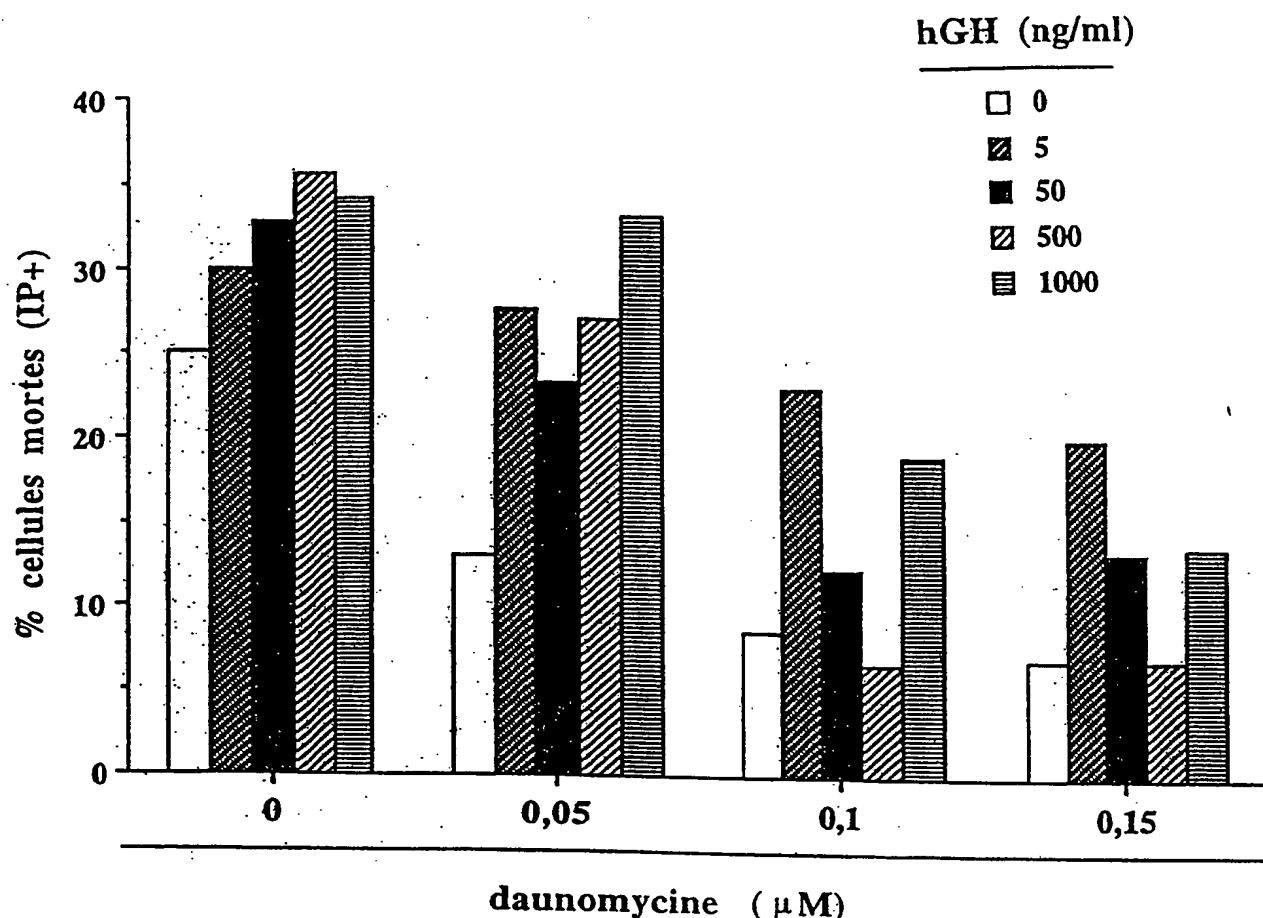
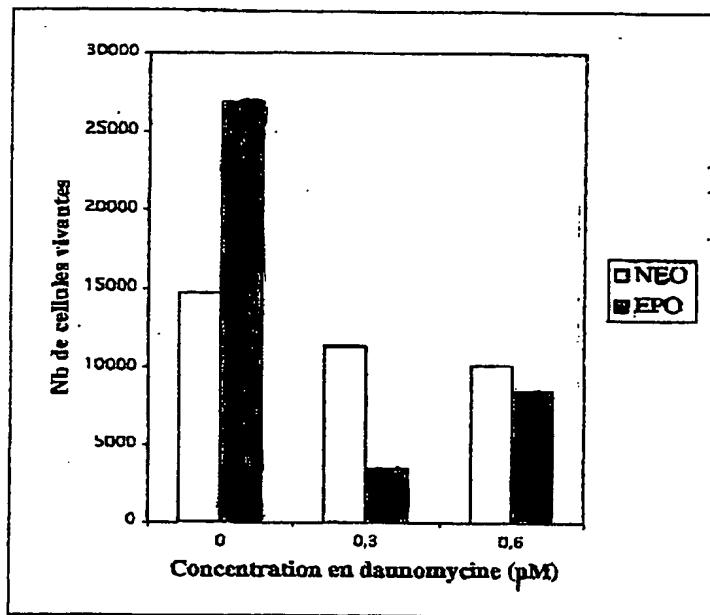


FIGURE 5

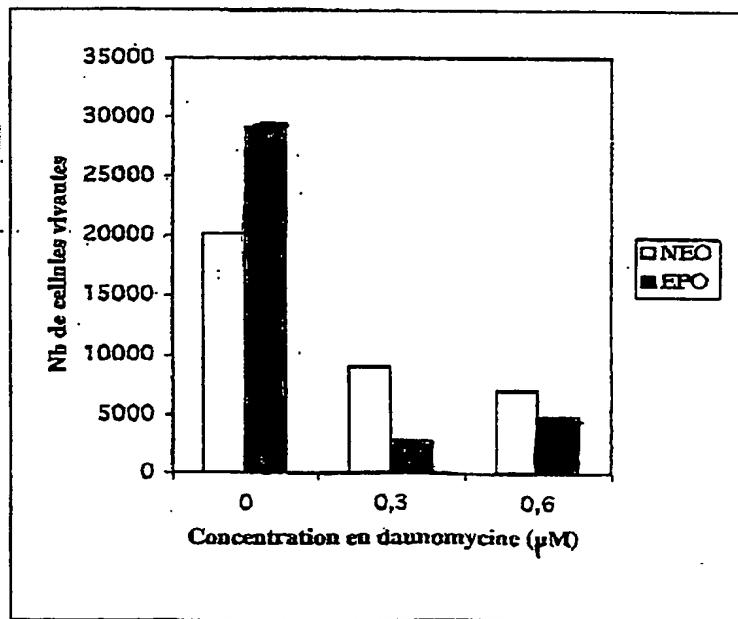
6 / 6

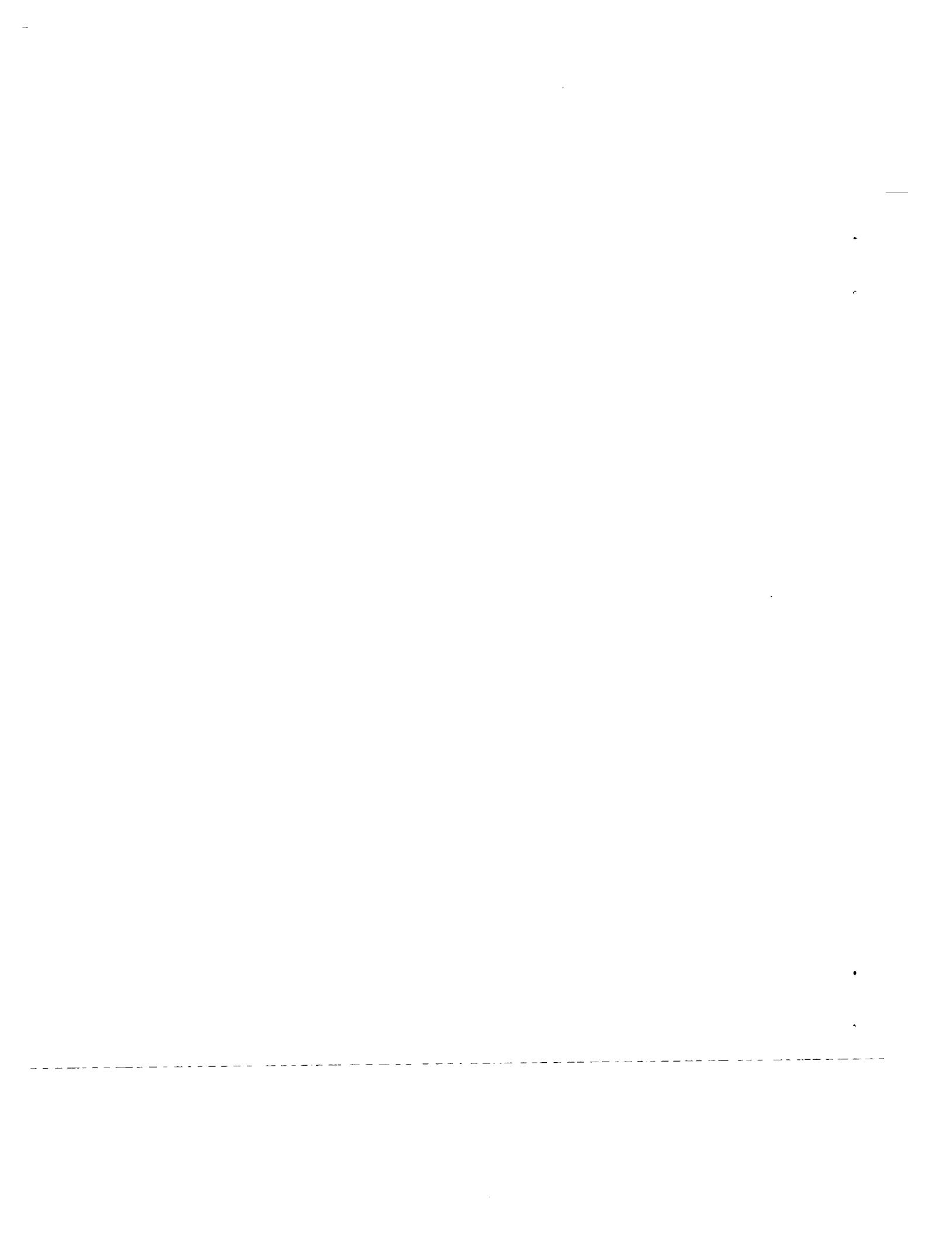
Figure 6

Expérience 1



Expérience 2





LISTE DE SEQUENCES

5 (1) INFORMATIONS GENERALES:

(i) DEPOSANT:

(A) NOM: CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
 10 (B) RUE: 3, rue Michel-Ange
 (C) VILLE: PARIS
 (E) PAYS: FRANCE
 (F) CODE POSTAL: 75794 CEDEX 16

15 (ii) TITRE DE L' INVENTION: INHIBITEURS DE L'ACTIVATION DE NF- κ B, ET
 LEURS UTILISATIONS PHARMACEUTIQUES

20 (iii) NOMBRE DE SEQUENCES: 4

(iv) FORME DECHIFFRABLE PAR ORDINATEUR:

20 (A) TYPE DE SUPPORT: Floppy disk
 (B) ORDINATEUR: IBM PC compatible
 (C) SYSTEME D' EXPLOITATION: PC-DOS/MS-DOS
 (D) LOGICIEL: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (OEB)

25

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 1:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

30 (A) LONGUEUR: 609 paires de bases
 (B) TYPE: nucléotide
 (C) NOMBRE DE BRINS: double
 (D) CONFIGURATION: linéaire

35 (ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(ix) CARACTERISTIQUE:

(A) NOM/CLE: CDS
 (B) EMPLACEMENT: 1..609

40

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 1:

ATG GCT ACA GGC TCC CGG ACG TCC CTG CTC CTG GCT TTT GGC CTG CTC
 45 Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu
 1 5 10 15

48

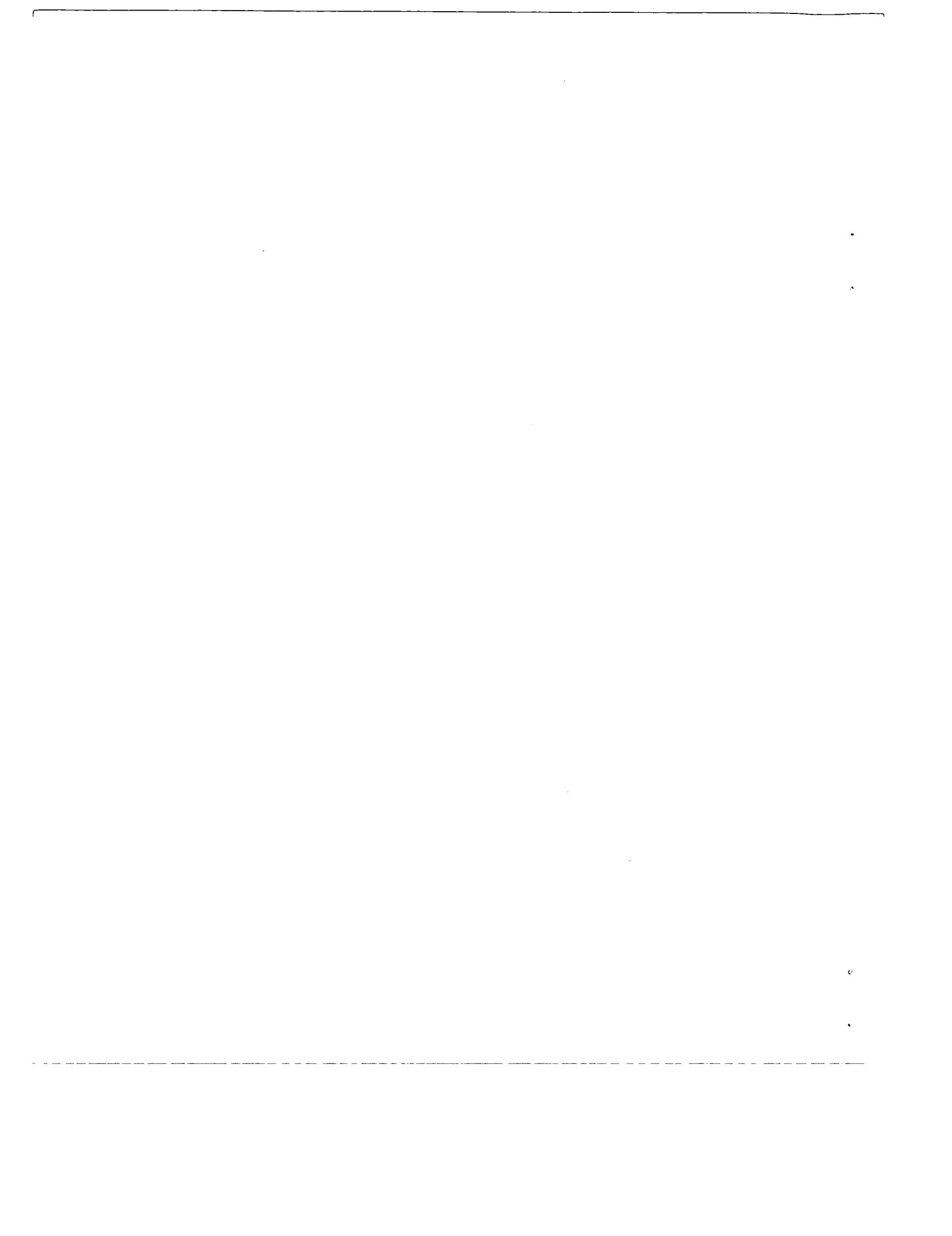
TGC CTG CCC TGG CTT CAA GAG GGC AGT GCC TTC CCA ACC ATT CCC TTA
 Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Phe Pro Thr Ile Pro Leu
 50 20 25 30

96

TCC AGG CTT TTT GAC AAC GCT AGT CTC CGC GCC CAT CGT CTG CAC CAG
 Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Ser Leu Arg Ala His Arg Leu His Gln
 35 40 45

144

55



2

CTG	GCC	TTT	GAC	ACC	TAC	CAG	GAG	TTT	AAC	CCC	CAG	ACC	TCC	CTC	TGT	192	
Leu	Ala	Phe	Asp	Thr	Tyr	Gln	Glu	Phe	Asn	Pro	Gln	Thr	Ser	Leu	Cys		
50		55						60									
5																	
TTC	TCA	GAG	TCT	ATT	CCG	ACA	CCC	TCC	AAC	AGG	GAG	GAA	ACA	CAA	CAG	240	
Phe	Ser	Glu	Ser	Ile	Pro	Thr	Pro	Ser	Asn	Arg	Glu	Glu	Thr	Gln	Gln		
65		70						75			80						
10	AAA	TCC	AAC	CTA	GAG	CTG	CTC	CGC	ATC	TCC	CTG	CTG	CTC	ATC	CAG	TCG	288
Lys	Ser	Asn	Leu	Glu	Leu	Leu	Arg	Ile	Ser	Leu	Leu	Ile	Gln	Ser			
	85		90						95								
TGG	CTG	GAG	CCC	GTG	CAG	TTC	CTC	AGG	AGT	GTC	TTC	GCC	AAC	AGC	CTG	336	
15	Trp	Leu	Glu	Pro	Val	Gln	Phe	Leu	Arg	Ser	Val	Phe	Ala	Asn	Ser	Leu	
	100		105					110									
GTG	TAC	GGC	GCC	TCT	GAC	AGC	AAC	GTC	TAT	GAC	CTC	CTA	AAG	GAC	CTA	384	
20	Val	Tyr	Gly	Ala	Ser	Asp	Ser	Asn	Val	Tyr	Asp	Leu	Leu	Lys	Asp	Leu	
	115		120					125									
GAG	GAA	GGC	ATC	CAA	ACG	CTG	ATG	GGG	AGG	CTG	GAA	GAT	GGC	AGC	CCC	432	
	Glu	Glu	Gly	Ile	Gln	Thr	Leu	Met	Gly	Arg	Leu	Glu	Asp	Gly	Ser	Pro	
	130		135					140									
25	CGG	ACT	GGG	CAG	ATC	TTC	AAG	CAG	ACC	TAC	AGC	AAG	TTC	GAC	ACA	AAC	480
	Arg	Thr	Gly	Gln	Ile	Phe	Lys	Gln	Thr	Tyr	Ser	Lys	Phe	Asp	Thr	Asn	
	145		150					155			160						
30	TCA	CAC	AAC	GAT	GAC	GCA	CTA	CTC	AAG	AAC	TAC	GGG	CTG	CTC	TAC	TGC	528
	Ser	His	Asn	Asp	Asp	Ala	Leu	Leu	Lys	Asn	Tyr	Gly	Leu	Leu	Tyr	Cys	
	165		170					175									
35	TTC	AGG	AAG	GAC	ATG	GAC	AAG	GTC	GAG	ACA	TTC	CTG	CGC	ATC	GTG	CAG	576
	Phe	Arg	Lys	Asp	Met	Asp	Lys	Val	Glu	Thr	Phe	Leu	Arg	Ile	Val	Gln	
	180		185					190									
40	TGC	CGC	TCT	GTG	GAG	GGC	AGC	TGT	GGC	TTC	TAG					609	
	Cys	Arg	Ser	Val	Glu	Gly	Ser	Cys	Gly	Phe	*						
	195		200														

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 2:

45 (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

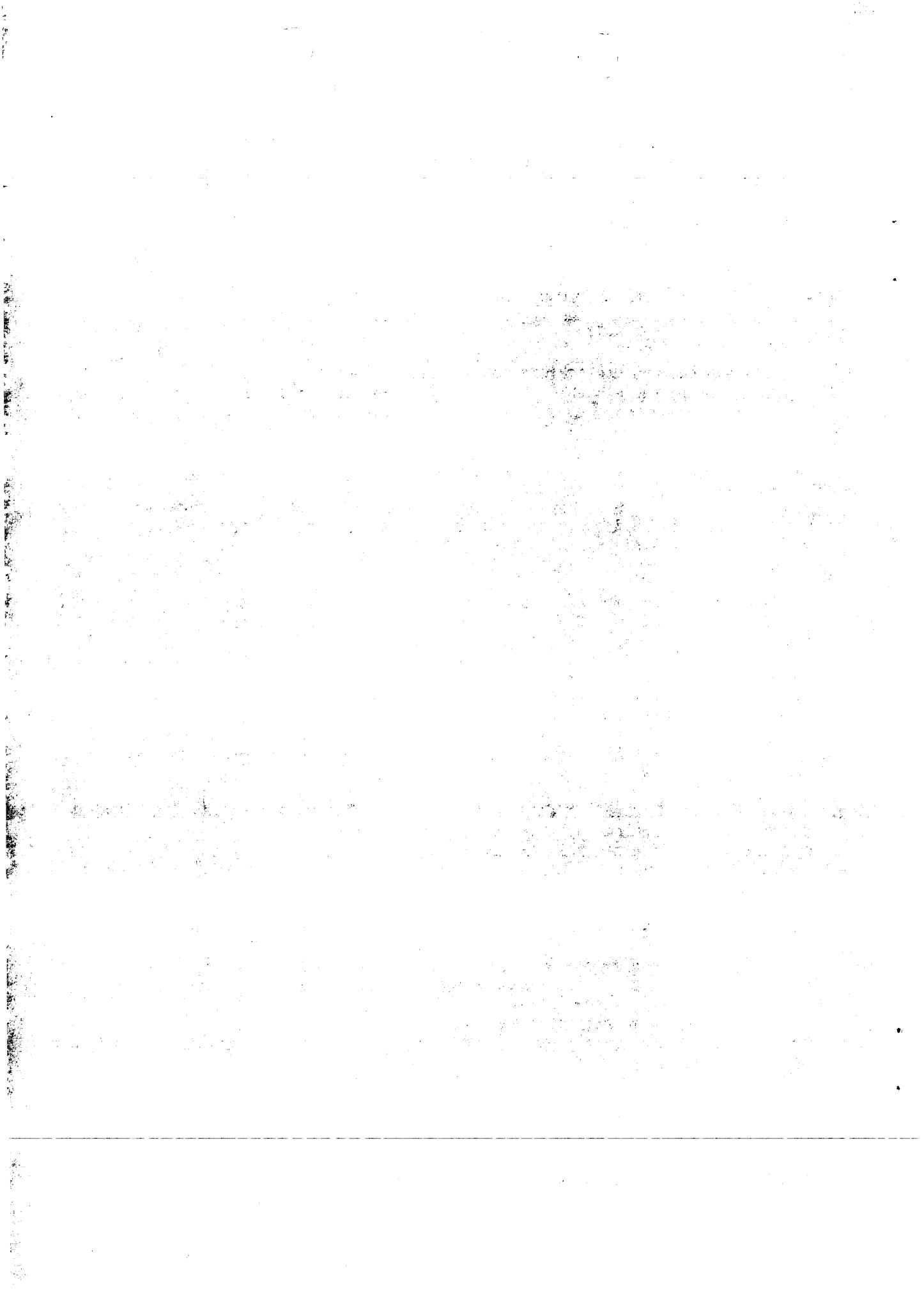
- (A) LONGUEUR: 203 acides aminés
- (B) TYPE: acide aminé
- (D) CONFIGURATION: linéaire

50 (ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 2:

Met Ala Thr Gly Ser Arg Thr Ser Leu Leu Leu Ala Phe Gly Leu Leu
 1 5 10 15

55 Cys Leu Pro Trp Leu Gln Glu Gly Ser Ala Phe Pro Thr Ile Pro Leu



3

20	25	30
Ser Arg Leu Phe Asp Asn Ala Ser Leu Arg Ala His Arg Leu His Gln		
5	35	40
Leu Ala Phe Asp Thr Tyr Gln Glu Phe Asn Pro Gln Thr Ser Leu Cys		
50	55	60
10 Phe Ser Glu Ser Ile Pro Thr Pro Ser Asn Arg Glu Glu Thr Gln Gln		
65	70	75
Lys Ser Asn Leu Glu Leu Leu Arg Ile Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser		
85	90	95
15		
Trp Leu Glu Pro Val Gln Phe Leu Arg Ser Val Phe Ala Asn Ser Leu		
100	105	110
Val Tyr Gly Ala Ser Asp Ser Asn Val Tyr Asp Leu Leu Lys Asp Leu		
20	115	120
20 Glu Glu Gly Ile Gln Thr Leu Met Gly Arg Leu Glu Asp Gly Ser Pro		
130	135	140
25 Arg Thr Gly Gln Ile Phe Lys Gln Thr Tyr Ser Lys Phe Asp Thr Asn		
145	150	155
Ser His Asn Asp Asp Ala Leu Leu Lys Asn Tyr Gly Leu Leu Tyr Cys		
165	170	175
30		
Phe Arg Lys Asp Met Asp Lys Val Glu Thr Phe Leu Arg Ile Val Gln		
180	185	190
Cys Arg Ser Val Glu Gly Ser Cys Gly Phe *		
35	195	200

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 3:

40 (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 582 paires de bases
- (B) TYPE: nucléotide
- (C) NOMBRE DE BRINS: double
- (D) CONFIGURATION: linéaire

45 (ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

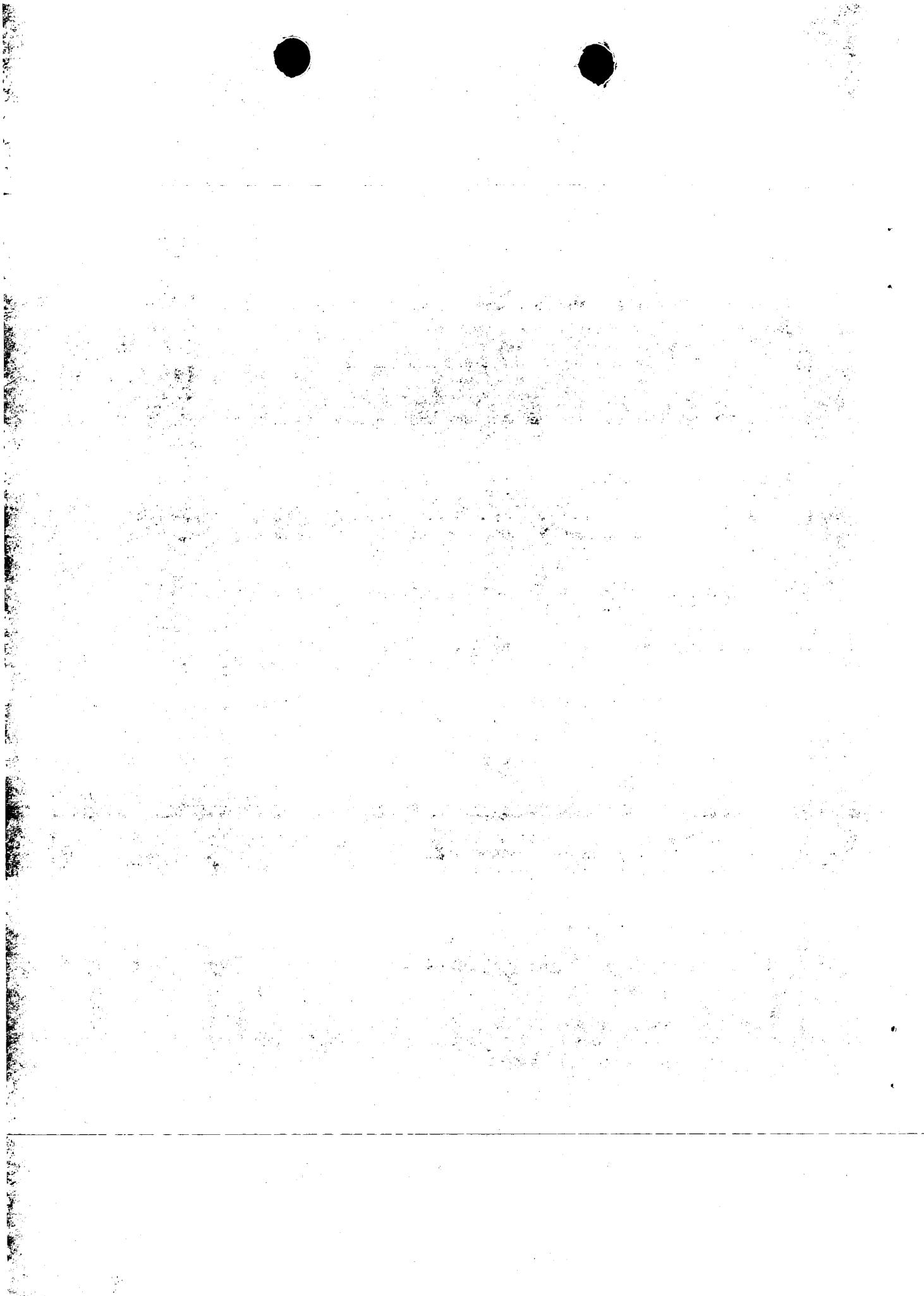
50 (ix) CARACTERISTIQUE:

- (A) NOM/CLE: CDS
- (B) EMPLACEMENT: 1..582

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 3:

55 ATG GGG GTG CAC GAA TGT CCT GCC TGG CTG TGG CTT CTC CTG TCC CTG
Met Gly Val His Glu Cys Pro Ala Trp Leu Trp Leu Leu Ser Leu

48



205

210

215

96

CTG TCG CTC CCT CTG GGC CTC CCA GTC CTG GGC GCC CCA CGC CTC
 5 Leu Ser Leu Pro Leu Gly Leu Pro Val Leu Gly Ala Pro Pro Arg Leu
 220 225 230 235

144

ATC TGT GAC AGC CGA GTC CTG GAG AGG TAC CTC TTG GAG GCC AAG GAG
 Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu Leu Glu Ala Lys Glu
 10 240 245 250

192

GCC GAG AAT ATC ACG ACG GGC TGT GCT GAA CAC TGC AGC TTG AAT GAG
 Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His Cys Ser Leu Asn Glu
 255 260 265

15

AAT ATC ACT GTC CCA GAC ACC AAA GTT AAT TTC TAT GCC TGG AAG AGG
 Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe Tyr Ala Trp Lys Arg
 270 275 280

240

20 ATG GAG GTC GGG CAG CAG GCC GTA GAA GTC TGG CAG GGC CTG GCC CTG
 Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp Gln Gly Leu Ala Leu
 285 290 295

288

CTG TCG GAA GCT GTC CTG CGG GGC CAG GCC CTG TTG GTC AAC TCT TCC
 25 Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu Leu Val Asn Ser Ser
 300 305 310 315

336

CAG CCG TGG GAG CCC CTG CAG CTG CAT GTG GAT AAA GCC GTC AGT GGC
 Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp Lys Ala Val Ser Gly
 30 320 325 330

384

CTT CGC AGC CTC ACC ACT CTG CTT CGG GCT CTG GGA GCC CAG AAG GAA
 Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu Gly Ala Gln Lys Glu
 335 340 345

432

35 GCC ATC TCC CCT CCA GAT GCG GCC TCA GCT GCT CCA CTC CGA ACA ATC
 Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala Pro Leu Arg Thr Ile
 350 355 360

480

40 ACT GCT GAC ACT TTC CGC AAA CTC TTC CGA GTC TAC TCC AAT TTC CTC
 Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val Tyr Ser Asn Phe Leu
 365 370 375

528

CGG GGA AAG CTG AAG CTG TAC ACA GGG GAG GCC TGC AGG ACA GGG GAC
 45 Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala Cys Arg Thr Gly Asp
 380 385 390 395

576

AGA TGA

582

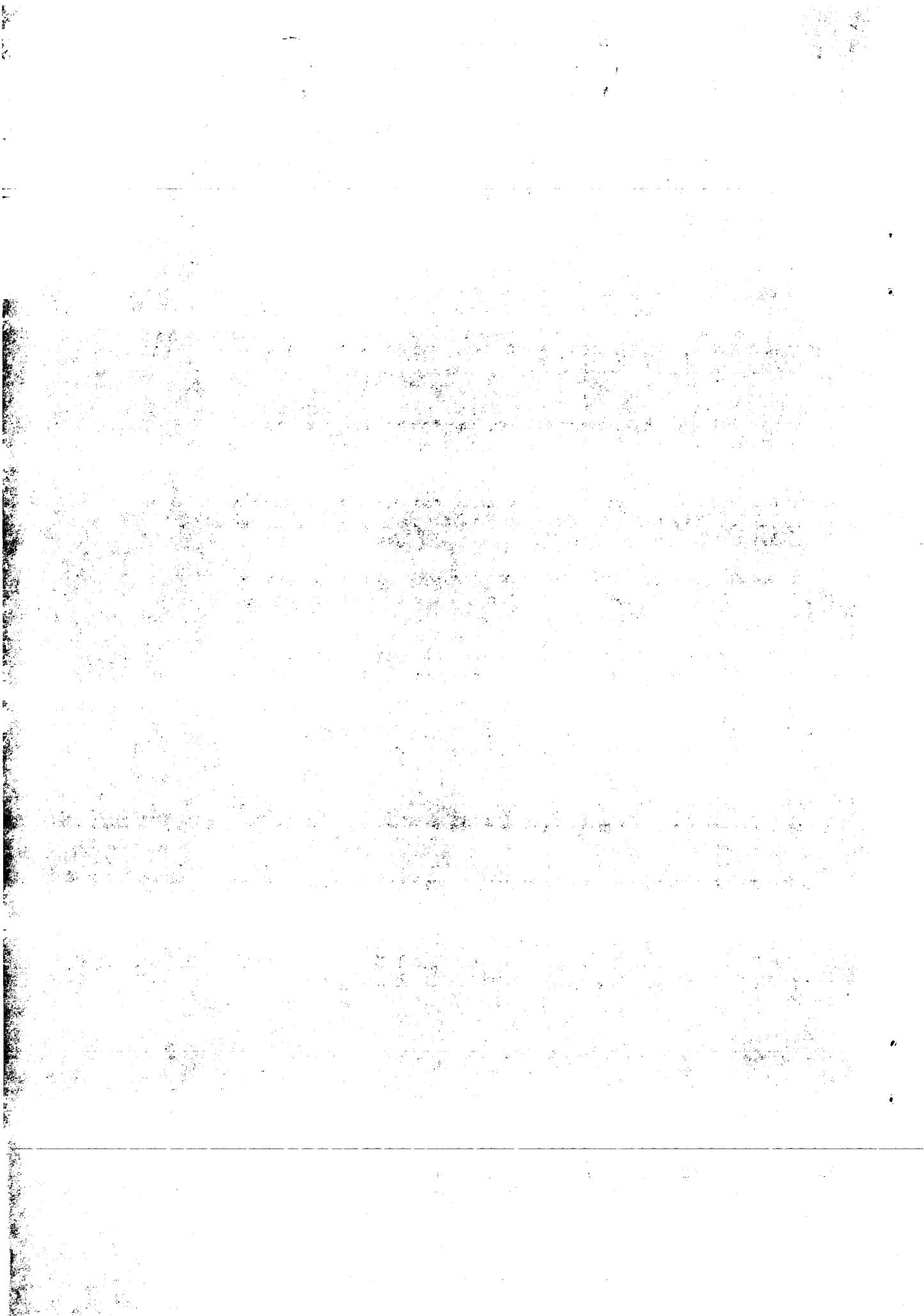
Arg *

50

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 4:

55 (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 194 acides aminés



5

(B) TYPE: acide aminé
 (D) CONFIGURATION: linéaire

5 (ii) TYPE DE MOLECULE: protéine
 (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 4:

Met Gly Val His Glu Cys Pro Ala Trp Leu Trp Leu Leu Leu Ser Leu
 1 5 10 15

10 Leu Ser Leu Pro Leu Gly Leu Pro Val Leu Gly Ala Pro Pro Arg Leu
 20 25 30

Ile Cys Asp Ser Arg Val Leu Glu Arg Tyr Leu Leu Glu Ala Lys Glu
 15 35 40 45

Ala Glu Asn Ile Thr Thr Gly Cys Ala Glu His Cys Ser Leu Asn Glu
 50 55 60

20 Asn Ile Thr Val Pro Asp Thr Lys Val Asn Phe Tyr Ala Trp Lys Arg
 65 70 75 80

Met Glu Val Gly Gln Gln Ala Val Glu Val Trp Gln Gly Leu Ala Leu
 85 90 95

25 Leu Ser Glu Ala Val Leu Arg Gly Gln Ala Leu Leu Val Asn Ser Ser
 100 105 110

Gln Pro Trp Glu Pro Leu Gln Leu His Val Asp Lys Ala Val Ser Gly
 30 115 120 125

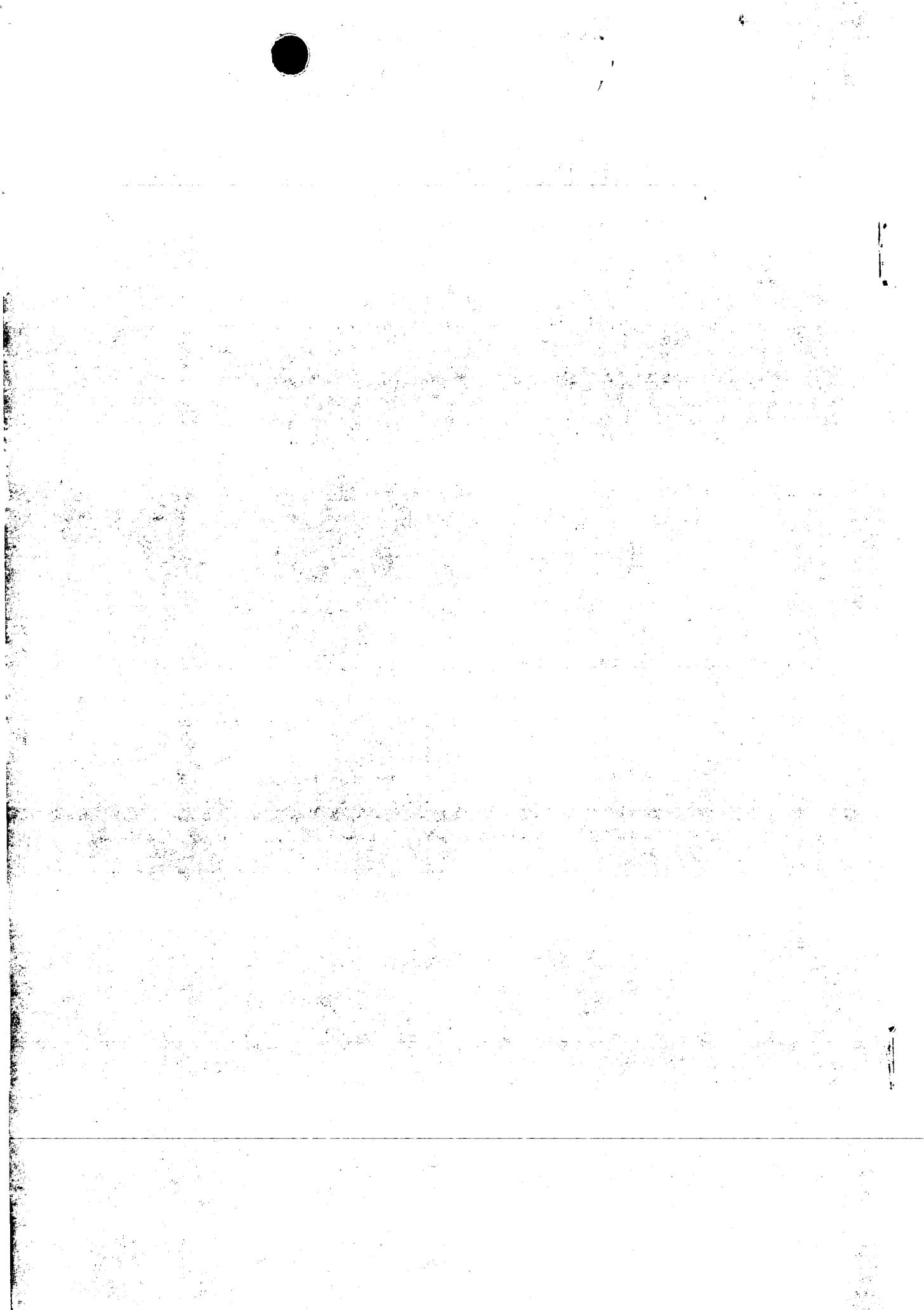
Leu Arg Ser Leu Thr Thr Leu Leu Arg Ala Leu Gly Ala Gln Lys Glu
 130 135 140

35 Ala Ile Ser Pro Pro Asp Ala Ala Ser Ala Ala Pro Leu Arg Thr Ile
 145 150 155 160

Thr Ala Asp Thr Phe Arg Lys Leu Phe Arg Val Tyr Ser Asn Phe Leu
 165 170 175

40 Arg Gly Lys Leu Lys Leu Tyr Thr Gly Glu Ala Cys Arg Thr Gly Asp
 180 185 190

45 Arg *





DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 7 : A61K 38/27, 38/18, A61P 35/00		A3	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/30587 (43) Date de publication internationale: 2 juin 2000 (02.06.00)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02897</p> <p>(22) Date de dépôt international: 24 novembre 1999 (24.11.99)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 98/14858 25 novembre 1998 (25.11.98) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): HIRSCH, François [FR/FR]; 20, rue Victor Carmignac, F-94110 Arcueil (FR). HAEFFNER, Astrid [FR/FR]; 14, avenue de Celles, F-92360 Meudon la Forêt (FR).</p> <p>(74) Mandataires: DEMACHY, Charles etc.; Grosset-Fournier & Demachy, 20, rue de Maubeuge, F-75009 Paris (FR).</p>			
<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p> <p>(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 14 septembre 2000 (14.09.00)</p>			

(54) Title: NF- κ B ACTIVATION INHIBITORS, AND THEIR PHARMACEUTICAL USES(54) Titre: INHIBITEURS DE L'ACTIVATION DE NF- κ B, ET LEURS UTILISATIONS PHARMACEUTIQUES

(57) Abstract

The invention concerns the use of the nuclear factor NF- κ B inhibitors for treating cancers, and more particularly malignant haemopathy and solid tumours, as well as product containing a NF- κ B activation inhibitor compound and a cytotoxic molecule capable of activating the NF- κ B factor as a combined preparation for simultaneous, separate or prolonged use for treating said pathologies.

(57) Abrégé

La présente invention a pour objet l'utilisation d'inhibiteurs du facteur nucléaire NF- κ B, dans le cadre du traitement de cancers, et plus particulièrement d'hémopathies malignes ou de tumeurs solides, ainsi que les produits contenant un composé inhibiteur de l'activation de NF- κ B et une molécule cytotoxique susceptible d'activer le facteur NF- κ B, en tant que préparation de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée, ou étalée dans le temps pour le traitement desdites pathologies.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yugoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

RAPPORT DE REC

CHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 99/02897

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 CIB 7 A61K38/27 A61K38/18 A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
 CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porte la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data, CANCERLIT, AIDSLINE, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DIGICAYLI OGLU, MURAT ET AL: "Neuroprotection from nitric oxide by erythropoietin (EPO) is mediated by NFkappaB." SOCIETY FOR NEUROSCIENCE ABSTRACTS, (1998) VOL. 24, NO. 1-2, PP. 1792. MEETING INFO.: 28TH ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, PART 2 LOS ANGELES, CALIFORNIA, USA NOVEMBER 7-12, 1998 SOCIETY FOR NEUROSCIENCE., XP002116163 le document en entier</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1,2

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

6 juin 2000

26/06/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Moreau, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche Internationale No

PCT/FR 99/02897

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie	Identification des documents cites, avec le cas echeant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visees
A	HAEFFNER A ET AL: "Inhibitory effect of growth hormone on TNF-alpha secretion and nuclear factor -kappaB translocation in lipopolysaccharide-stimulated human monocytes." JOURNAL OF IMMUNOLOGY, (1997 FEB 1) 158 (3) 1310-4., XP002116164 cité dans la demande le document en entier ---	1-12
A	WANG C Y ET AL: "TNF- and cancer therapy-induced apoptosis: potentiation by inhibition of NF-kappaB 'see comments!'" SCIENCE, (1996 NOV 1) 274 (5288) 784-7., XP002139552 cité dans la demande le document en entier ---	1-12
P, X	WO 99 06040 A (BERRY C. ET AL) 11 février 1999 (1999-02-11) page 32 -page 35 ---	1,2
P, X	HAEFFNER A ET AL: "Growth hormone prevents human monocytic cells from Fas-mediated apoptosis by up-regulating Bcl-2 expression." EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, (1999 JAN) 29 (1) 334-44., XP000907591 le document en entier -----	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Code Internationale No

PCT/FR 99/02897

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9906040	A 11-02-1999	AU 8768098 A	22-02-1999

THIS PAGE BLANK (USPTO)